Aus der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. R. Naujoks

BEEINFLUSSUNG DER OSTEOTOMIEHEILUNG DURCH DAS ANABOLIKUM FLAVICHROMIN

Vergleich der quantitativen Remineralisationsbestimmung durch Röntgenbilddensitometrie mit histologischen Ergebnissen im Tierexperiment

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Prof. Dr. med. Gerhard Schargus

aus Hamburg-Altona

Würzburg, den 30. Juni 1982

Aus der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. R. Naujoks

BEEINFLUSSUNG DER OSTEOTOMIEHEILUNG DURCH DAS ANABOLIKUM FLAVICHROMIN

Vergleich der quantitativen Remineralisationsbestimmung durch Röntgenbilddensitometrie mit histologischen Ergebnissen im Tierexperiment

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Prof. Dr. med. Gerhard Schargus

aus Hamburg-Altona

Würzburg, den 30. Juni 1982

Referent:	Privatdozent Dr. W. Wiedemann
Korreferent:	Prof. Dr. R. Naujoks
Dekan:	Prof. Dr. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 13.7.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Diese Arbeit möchte ich meiner Frau Dr. Renate Schargus widmen und ihr damit für ihre Nachsicht danken, die sie meinen wissenschaftlichen Abendarbeiten gegenüber bisher gehabt hat.

INHALTSVERZEICHNIS

I Einleitung

II Bruchheilung

1) Osteogenese

2) Knöcherne Konsolidierung von Fragmenten

III Beschleunigung der Knochenheilung

IV Methodik

1) Tiermaterial

2) Auswertung

V Ergebnisse

1) Histologie

a) Drahtnaht, Kontrollen

b) Drahtnaht, Flachichromin

c) Stabilisationsplatten, Kontrollen

d) Stabilisationsplatten, Flavichromin

2) Kontaktröntgenbilder

a) Drahtnaht

b) Stabilisationsplatten

3) Densitometrie

a) Drahtnaht

b) Stabilisationsplatten

VI Diskussion

VII Zusammenfassung

VIII Literaturverzeichnis

I. EINLEITUNG

Seit Ende des neunzehnten Jahrhunderts nimmt die Zahl der Kieferbruchpatienten ständig zu. Hatten sich der Untersuchung von BRUNS zufolge 1886 von 300.000 Unfallverletzten nur 0,3 % eine Gesichtsschädelfraktur zugezogen, so stieg dieser Prozentsatz nach GÖGELER bis 1960 um das zwölffache auf 3,7 % an.

In der Nordwestdeutschen Kieferklinik Hamburg verdoppelten sich 1960, wie PFEIFER et al. angaben, die Frakturbehandlungen gegenüber dem Vorjahre. In unserer Klinik vollzog sich der gleiche Anstieg dieses Patientenkollektivs 1970/71.

Die Dauer der Arbeitsunfähigkeit beträgt nach ungestörter Heilung konservativ versorgter Kieferbrüche durchschnittlich sechs Wochen. Diese Zeit, durch das Ruhigstellungsprinzip der starren intermaxillären Fixation und einer vierzehntägigen körperlichen Erholungsphase bedingt, kann ohne Komplikationsgefahren nicht verkürzt werden.

Um den durch dieses Patientenkollektiv verursachten Kostenanstieg zu begrenzen, war es notwendig, nach Methoden zu suchen, die zur Beschleunigung der Bruchheilung führen und eine frühzeitige Mundöffnung erlauben. Erst nach Wiederherstellung einer ungestörten Nahrungsaufnahme und Sprechfähigkeit kann die Arbeit vorzeitig aufgenommen werden. Hierzu boten sich zwei Lösungen an:

1.) Verkürzung der Ruhigstellungszeit durch eine ideale Fragmentadaptation und -fixation
2.) Beschleunigung der Bruchheilung durch Stimulierung der Osteogenese

In dieser Arbeit wurde versucht, nach Unterkieferosteotomie und Fragmentfixation mit gebräuchlichen Osteosynthesemitteln sowie Gaben des Anabolikum Flavichromin zur Stimulierung der Knochenheilung im Tierversuch eine schnellere Konsolidierung der Fragmente zu erreichen.

Unser Experimentaltier war das Kaninchen. Obwohl diese Tiere eine große osteogenetische Potenz besitzen, bekamen wir im Vergleich mit Vorversuchen am Meerschweinchen aussagekräftige Ergebnisse, weil wir einem großen Kontrollkollektiv ebenfalls stimulierend wirkende Penicillininjektionen verabfolgten.

Die Heilungsfortschritte der ersten vier postoperativen Wochen wurden klinisch, röntgenologisch sowie histologisch erfaßt und der Versuch unternommen, die Wertigkeit densitometrischer Untersuchungen von Röntgenbildern zur quantitativen Messung der Reminerealisation des Bruchspaltes zu prüfen.

Da es in der Literatur eine Vielzahl an Meinungen über den Bruchheilungsverlauf gibt, sollen diese mit den anhand unseres Tiermaterials gefundenen Knochenheilungsvorgängen diskutiert werden.

II. BRUCHHEILUNG

1.) OSTEOGENESE

Eine Beurteilung der Knochenregeneration setzt die Kenntnis der Bruchheilungsvorgänge voraus. Durch die schon vor zweihundert Jahren begonnene Forschung sind bis heute mehrere Theorien der knöchernen Konsolidierung nach verschiedenen Aspekten aufgestellt worden, ohne daß man sich jedoch über den Ursprung der Knochenzelle des Regenerates geeinigt hätte.

Der Kallusbildung werden verständlicherweise von Anatomen, Physiologen und Traumatologen unterschiedliche Formen zugemessen, die in einem kurzen historischen Überblick aufgezeigt werden sollen.

Nachdem MIZALDAS 1567 entdeckt hatte, daß sich Knochen durch Verfütterung von Krappwurzeln bei Tieren rot färben, bemerkte BELCHIER 1736 den gleichen Effekt bei Schweinen, die Krappwurzeln, aus denen Alizarin zur Stoffärbung gewonnen worden war, gefressen hatten. Daraufhin setzte DUHAMEL DE MONCEAU 1741 bei Kaninchen Frakturen und fand bei ihnen nach Krappeinnahme eine Rotfärbung des Frakturkallus, der seiner Meinung nach vom Periost gebildet wurde.

ALBRECHT VON HALLER behauptete 1763 dagegen in seinem Buch "Experimentorum de Ossium Formatione", Knochen würden durch Arterien gebildet, die Blut und mineralisierende Elemente heranbringen.

Während JOHN HUNTER die These HALLERs unterstützte, sprachen sich später SYME 1840, FLOURENS 1841 und GEGENBAUR 1864 für DUHAMELs Ansicht aus, genauso wie OLLIER, der 1858 nach mehreren Versuchsserien histologisch eindeutig nachwies, daß die tiefste Schicht des Periostes zellhaltig ist und daß diese Zellen Knochen produzieren.

Diese Knochenbildner wurden 1864 von GEGENBAUR Osteoblasten genannt und von MACEWEN 1912 für die eigentlichen Knochenproduzenten gehalten, da er nicht an die osteogenetische Potenz des Periostes glaubte. GALLI und ROBERTSON unterstrichen seine Meinung, als sie 1920 eine Osteoblastenschicht zwischen Knochen und Periost entdeckten, die ihrer Ansicht nach zum Knochen gehört.

Nachdem OLLIER 1867 eine metaplastische Beteiligung des umgeben-

den Bindegewebes an der Osteoblastenbildung für möglich hielt, stellte MARCHAND 1901 eine Theorie auf, nach der sich Osteoblasten aus mesenchymalen Zellen entwickeln und fand später die Zustimmung von OERTH 1910, BASCHKIRZEW und PETROW 1912, NEMILOW 1914, GRUBER 1921, FERRARINI 1922, BANCROFT 1922, WEIDENREICH 1923 und vielen jüngeren Autoren.

MAYER und WEHNER lehnten 1914 eine Knochenentstehung durch bindegewebige Differenzierung ab. Bei ihren Transplantationsversuchen blieben nach Deperiostierung subperiostal zur Osteogenese befähigte Zellen am Knochen haften, die zusammen mit endostalen Osteoblasten Knochen erzeugen können. ROHDE stellte 1924 fest, daß eine metaplastische Umbildung des benachbarten Bindegewebes in Knochen nicht stattfindet. In seinen Experimenten ging die Knochenneubildung nur von spezifischen Osteoblasten aus, wenn die Gefäßzufuhr nicht unterbrochen wurde.

LERICHE und POLICARD behaupteten 1928 dagegen, jedes Gewebe, das dem Knochen benachbart ist, sei in der Lage, Os zu bilden. HUGGINS' Versuch, bei dem 1930 Blasenschleimhaut in das Bindegewebe der Bauchdecken transplantiert und dadurch Knochen erzeugt worden waren, schien ihre These zu beweisen, ebenso die 1869 von MÜNCHMEYER beschriebene unter pathologischen Bedingungen entstehende Myositis ossificans progressiva, bei der weit von Knochen entfernt typische Osteoblasten auftreten. Auch YOUNG 1962 sowie URIST und McLEAN 1952 hielten undifferenzierte, spindelförmige mesenchymale Zellen für fähig, sich zu Osteoblasten auszudifferenzieren. KROMPECHER 1937 und später BASSETT 1959 glaubten, daß aus der pluripotenten Mesenchymzelle primitive Fibroblasten und hieraus je nach Milieubedingungen Fibroblasten, Chondroblasten oder Osteoblasten entstehen. Nach HÄGGVIST 1929 stammen Osteoblasten von perivaskulären Bindegewebszellen ab, nach WILTON 1937 dagegen von Makrophagen. MAXIMOW

hielt 1902 retikuläre Elemente für ihren Ursprungsort. KEITH meinte 1927, Kapillarendothelien seien für die Herkunft der Knochenbildner verantwortlich; eine Meinung, der TRUETA 1963 beipflichtete, da durch Druckübertragung auf die Epiphyse von Kaninchen mit der Spezialklammer von TRIAS die osteogenetische Aktivität der Gefäßwand geweckt wird und eine Knochenzunahme erfolgt. Wenn Blutgefäße durch Knochenverdichtungen obliterieren und der Blutdurchfluß stagniert, sterben die Zellen ab.

Nach PFEIFFER 1948 wird durch retikuläre Zellen im Markraum Os erzeugt, während BURWELL 1964 glaubte, daß es sich aus den Marksinusoiden aufliegenden Zellen entwickeln kann. Die Frage, ob Zellen aus ihrer genetischen Anlage heraus oder nur durch nachbarschaftliche Beziehungen Knochen bilden, konnte erst nach Einführung der Thymidinmarkierung geklärt werden. KEMBER 1960, HUNT und PAINTER 1961 sowie TONNA und CRONKITE 1961 entdeckten eine spezielle Knochenstammzelle, die relativ undifferenziert aber doch schon reproduktionsfähig ist. Ihre Differenziertheit reicht aber aus, um eine spezielle Zellfamilie zu bilden, die in der ausdifferenzierten Knochenzelle endet. Der Osteozyt entsteht, wie SCOTT 1957 schrieb, also letztlich aus der mesenchymalen Stammzelle, womit auch er MARCHAND beipflichtet.

Diese allgemeine Stammzelle vermag spezielle Zellstämme zu bilden, wenn sie eine spezielle Ernährung bekommt und ein spezieller Reiz vorhanden ist, BASSETT, 1961. Nach HAM sollte man diese recht unterschiedlich benannte Stammzelle, die seiner Meinung nach mit unreifen Bindegewebe überhaupt nichts zu tun hat, "osteogene Zelle" nennen. Diese osteogenen Zellen können sich aber auch, wie HAM schon 1930 mitteilte, in gefäßfreien Regionen zu Chondroblasten differenzieren. BASSETT und HERRMANN wiesen 1961 durch in vitro Versuche nach, daß hierfür die Sauerstoffkonzentration des Gewebes verantwortlich sei, da bei niedriger O_2-Konzentration Knorpel, bei genügend hoher dagegen

Knochen entsteht. Osteogene Zellen wurden im Periost gefunden, das nach Untersuchungen von MURAKAMI und EMORY 1967 aus drei Schichten besteht. Die innere enthält osteogene Zellen, welche die in der mittleren Schicht vorhandenen elastischen Fasern bilden. Die äußere Lage besteht aus kollagenen Fasern und Fibroblasten. Die innere Schicht ist während der Wachstumszeit und in Reparaturphasen nicht nur mit osteogenen Zellen, sondern auch mit Osteoblasten besetzt.

Im Endost, der die Markhöhle und die Havers'schen Kanälchen auskleidenden Membran, bestehen die Basiszellen ebenfalls aus osteogenen Zellen, die im Bedarfsfall zur Bruchheilung herangezogen werden.

In vaskularisierten Zonen werden aus osteogenen Zellen des Periostes stets Osteoblasten.

Der Osteoblast ist eine große, plumpe, abgerundete mit exzentrisch gelegenem Kern versehen, sekretorische Zelle. Sie produziert den organischen Anteil der Interzellularsubstanz und enthält Enzyme, die zur Konsolidierung der Zellzwischenräume die Einlagerung von Kalziumsalzen veranlassen. BONUCCI identifizierte 1965 kleine, runde, helle Strukturen im Matrixgewebe als kugelige Bläschen mit einem Durchmesser von 0,05 - 0,45 µm, die extrazelluläre Matrixvesikeln genannt werden. Diese Bläschen enthalten aktive Enzyme, die ein System, das auf der Wirkung von Pyrophosphaten und ATP beruht und den Kalzifizierungsvorgang hemmt, spalten. Diese Vesikeln werden wahrscheinlich von den Osteoblasten in die umgebende Matrix ausgeschieden, wenn der Knochen verletzt ist.

Ein Osteoblast ist nicht mehr in der Lage, sich zu teilen, PRITCHARD 1956. Nachdem er die ihn umgebende Interzellularsubstanz produziert hat und sie verkalkt ist, wird er zum Osteozyten; es sei denn, er wird durch eine große Dosis Parathormon in einen Osteoklasten umgewandelt.

Nach KNESE 1966 unterscheiden sich Osteoblasten nach ihrer Form und ihrem topochemischen Verhalten in verschiedenen Entwicklungszeiten und entsprechend dem jeweiligen Skelettort. Er stellte 1964 in einem Katalog spindelförmige, flache polare, frühe epitheliale und diaphysär chondrale Osteoblasten als frühe Bildungsformen sowie auch mittlere und später entstandene Formen vor.

In metyphysären Osteoblasten konnten SCOTT und PEASE 1956, ROBINSON und CAMERON 1959, in desmalen Knochenbildnern ASCENSI und BENEDETTI 1959, FRANK 1963, BONUCCI 1965 und in periostalen Osteoblasten JACKSON und RANDELL 1956, JACKSON 1957 sowie KNESE und KNOOP 1958 ein endoplasmatisches Retikulum nachweisen, das dem der exokrinen Pankreaszellen gleicht. Es ist das morphologische Zeichen für eine lebhafte roteinsynthese einer Zelle. Osteoblasten bilden vorwiegend das Skleroprotein Kollagen, das dann außerhalb der Zelle zu den Kollagenfibrillen auskristallisiert. Als spezifisch für die Kollagenbildung können die Beobachtungen von JACKSON und SMITH 1957 mit Prolin ^{14}C bzw. von CARNEIRO und LEBLOND 1959 mit Glycin ^{3}H angesehen werden, das nach 30 min in den Osteoblasten erscheint und nach 4 Stunden fast vollständig in das präossale Gewebe übergetreten ist. Mit Ausnahme der in dem Knochengewebe durch Fibroblasten gebildeten und durch Osteoblasten eingemauerten von KORFFschen Fasern, die nach WEIDENREICH 1923 sowie KNESE und von HARNACK 1962, ohne Mineralumkleidung 5 - 10 µm tief in den Knochen hineinreichen, dürften die Kollagenfibrillen aus den von Osteoblasten gebildeten Tropokollagen entstehen. Sie werden vom organischen Anteil der Interzellularsubstanz umflossen und fixiert, da die Verkalkung des neugebildeten Osteoids sofort einsetzt wie AMPRINO und ENGSTRÖM 1952 röntgenspektographisch festgestellt haben. Ein unverkalktes und verformbares Osteoid scheint es nur unter pathologischen oder experimentellen Bedingungen zu geben.

LIPP ist 1954 der Frage nachgegangen, ob die eingeschlossenen Osteozy-

ten noch weitere Knochengrundsubstanz zu bilden imstande sind wie die Osteoblasten oder ob ihre funktionelle Leistung mit der einmaligen Produktion des Osteoides sich erschöpft hat. Er stellte fest, daß junge Osteozyten durch ihren großen Gehalt an Ribosenukleotiden Knochengrundsubstanzvorstuden wie Polysaccharid-Protein-Komplexe aufbauen; ähnlich wie die Osteoblasten nur in weitaus geringerer Menge. Gerade eingemauerte Osteozyten zeigen genau wie Osteoblasten eine starke Fermentreaktion durch alkalische Phasphatasen, die nach MAJNO und ROUILLIER 1951 nicht nur am Verkalkungsprozeß der Knochengrundsubstanz, sondern auch an der Bildung der organischen Matrix beteiligt sein sollen. Da Osteoblasten ebenfalls stark phosphataseaktiv sind, muß den Osteozyten eine Beteiligung bei der Knochenresorption zugeschrieben werden.

2.) KNÖCHERNE KONSOLIDIERUNG VON FRAGMENTEN

Während man bis heute zwar über die Entstehung und den Aufbau des Frakturkallus diskutiert, wird seine Anwesenheit zur knöchernen Konsolidierung von Fragmenten nach konservativer Therapie als unerläßlich erachtet. Konnte röntgenologisch kein Kallus verifiziert werden, wurde sein Fehlen als Heilungsstörung gewertet, und man setzte alle nur möglichen Maßnahmen ein, um ihn nachträglich zu erzeugen.

1914 beschrieb LANE erstmals, nachdem er Fragemente durch Osteosyntheseplatten fixiert hatte, eine Bruchheilungsform, bei der sich röntgenologisch kein Kallus gebildet hatte und nannte sie "per primam intertionem" Heilung. KÜNTSCHER sah 1945 klinisch und FRIEDENBERG und FRENCH bemerkten 1952 experimentell, daß nach Marknagelungen eine Abnahme der Kallusbildung mit zunehmender Stabilität der Fragmentverbindung erfolgte. DANIS, der die Bruchstücke unter Druckerzeugung verschraubte, bezeichnete die kalluslose Kno-

chenverbindung als Verschweißung, "soudure autogène" und meinte, die Heilungsvorgänge spielten sich vorwiegend in der Kortikalis ab. BAGBY zeigte nach stabiler Osteosynthese am Hundefemur, daß die Heilung histologisch betrachtet nur noch im Bruchspalt als sogenannte Spaltheilung stattfand. SCHENK und WILLENEGGER beobachteten nach idealer Fragmentadaption ohne Spaltbildung den Übergang einzelner Osteone von einem Fragment ins andere und fanden damit eine Heilungsform, die der primär angiogenen Knochenbildung KROMPECHERs 1935 entsprach. Sie nannten sie "primäre Knochenheilung".

Heute unterscheidet man dementsprechend:

1. die sekundäre Bruchheilung mit Kallusbildung
2. die primäre Bruchheilung ohne sichtbare röntgenologische Kallusbildung.

Da die konservativ behandelten Brüche "sekundär" heilen, soll diese Bruchheilungsform vorangestellt werden.

Bei jedem breiten Bruchspalt, bei schlecht reponierten oder ungenügend fixierten Fragmenten findet eine sekundäre Bruchheilung statt. Das zuerst im Bruchspalt und um den Knochen herum gebildete Hämatom wird im Sinne einer serofibrinösen Entzündung organisiert und die zerstörten Gewebs- und Knochenteilchen werden fermentativ aufgelöst und resorbiert bzw. von Osteoklasten fortgeräumt. Dann bildet sich ein zellreiches Granulationsgewebe mit Fibroblasten, Fibrillen und Fasern, das innerhalb von sieben Tagen vaskularisiert wird. Dieses undifferenzierte Organisationsgewebe wird "bindegewebiger Kallus" genannt, BURRI, HERNANDEZ-RICHTER und STRUCK. Er stellt die Verbindung zwischen den Bruchstücken wieder her und ist normalerweise nach 8 - 10 Tagen ausgebildet. Besteht jedoch eine größere Knochenlücke, dann dauert dieser Vorgang entsprechend länger. Es bilden sich im Bruchspalt und subperiostal auf der Kortikalis die ersten Kno-

chenbälkchen und bilden den "Osteoidkallus". Nach zwei Wochen wird ein Teil des Bindegewebskallus, der oberhalb des Bruchspaltes und unter dem Periost liegt, in knorpelähnliches Gewebe, den "fibrokartilaginären Kallus" umgewandelt. Erst jetzt kann klinisch eine Festigkeit der Bruchverbindung bemerkt werden.

Nach vier Wochen wird bei genügender Ruhigstellung der Bruchenden der Kallus in den "knöchernen Kallus" umgewandelt. Jetzt sind die Fragmente nicht mehr gegeneinander verschieblich; der Frakturspalt ist aber noch sichtbar und die Knochenstruktur ungeordnet. Dann findet eine zunehmende Konsolidierung der Fragmente durch Umwandlung des entstandenen Faserknochens in Lamellenknochen statt. HAM, der sich im Tierexperiment mit der Kallusentstehung beschäftigt hat, glaubt an eine uniforme Ausbildung des Frakturkallus und lehnt strikt die eben beschriebene ossäre Heilung über bindegewebige und fibrokartilaginäre Formen ab. Er unterscheidet nur einen internen zwischen den Fragmenten und einem externen um die Bruchstücke herum gelegenen Kallus. Seine, durch Studien an artifiziellen Rippenfrakturen an Kaninchen gebildete Ansicht über die Kallusentstehung soll kurz skizziert werden:

"Durch das Trauma ergießt sich ein Hämatom in den Bruchspalt und um die Fragmente herum und hebt das Periost spindelförmig ab. Die Osteozytenschicht der Kortikalis, die am Frakturspalt liegt, stirbt ab, weil Ernährung und Sauerstoffnachschub nicht mehr möglich sind. Dies geschieht jedoch nur in einer schmalen Zone, da in der Kompakta kein Osteozyt weiter als 100 µm von einer funktionstüchtigen Kapillare entfernt ist. Kurze Zeit nach dem Trauma wird die Mitose der osteogenen Zellen am gebrochenen Knochen bis zu einer beträchtlichen Strecke vom Bruchspalt entfernt angeregt. Nach einem Tag proliferieren nur die Zellen im Bereich der Kallusmanschette am Bruchspalt. Dann vermehren sich die osteogenen Zellen des Periostes vom Knochen weg nach außen, während die erste, dem Knochen zugewandte Schicht sich zu Osteoblasten

differenziert. Nach fünf Tagen sind in dieser Region neue Trabekeln zu finden, wenn genügend neue Gefäße vom Periost eingewachsen sind. Bereits 24 Stunden nach dem Trauma ist eine Osteoblastenschicht vorhanden. Weiter vom Os und den Blutgefäßen entfernt entsteht Knorpel, der ohne scharfe Trennungslinie in den Knochen übergeht. Später wird dieser Knorpel durch eingewanderte Gefäße abgebaut und in Knochen umgewandelt. Das Hämatom im Bruchspalt und um ihn herum spielt nach HAMs Ansicht überhaupt keine Rolle bei der Bildung des externen Kallus. Es schmilzt langsam weg und wird nicht von Granulationsgewebe organisiert."

Generell kann gesagt werden, daß je schlechter die Reposition und je unruhiger das Frakturgebiet ist, desto ungeordneter die Kallusstruktur erscheint. Erfolgt jedoch keine genügende Ruhigstellung, sondern wirkt im Gegenteil noch Zug auf die Fragmente ein, entsteht nach ROUX dystrophisches Knorpelgewebe, wie es PAUWELS 1973 in seinem Evolutionsschema beschrieben hat. Es gibt also für die Entstehung einer Knorpelzone im Kallus eine mechanische, PAUWELS, und eine physiologische Erklärung. BASSETT und HERRMANN, wobei die erste als Causa für die zweite zu werten ist, da in eine unruhige, noch bewegliche Kallusregion keine Gefäße einwachsen können und folglich eine ungenügende Sauerstoffkonzentration im Kallus besteht.

Eine primäre Frakturheilung ist nur bei optimal reponierten Fragmenten möglich, die funktionsstabil durch eine Druckplattenosteosynthese vereinigt sind. SCHENK und WILLENEGGER gelang es 1963 die histomorphologischen Vorgänge der primären Bruchheilung aufzuklären. Sie adaptierten am Hunderadius die Fragmente so genau, daß unter der Platte kein Spalt mehr vorhanden war. Plattenfern dagegen wurden die Bruchenden durch die Kompression der Gegenseite zwangsläufig geringgradig distrahiert. Histologisch fanden sich dementsprechend zwei unterschiedliche Heilungsformen im gleichen Bruchspalt, die man platten-

fern "Spaltheilung" und plattennah "Kontaktheilung" nannte. Dieses Heilungsmuster wurde 1965 von RHINELANDER beim Hund, von PERREN et al. 1969 beim Schaf und von RAHN et al. sowie von PUDDU et al. 1971 am Kaninchen bestätigt.

Bei der Spaltheilung wachsen vom Periost, vom Endost und von der Kompakta Kapillaren in den Bruchspalt ein, um die herum "direkt" oder "primär" ohne Umwegsdifferenzierung über ein intermediäres Stützgewebe Knochen entsteht. Entsprechend KROMPECHERs Beobachtung am embryonalen Schädeldach der Ratte findet man hier eine primär angiogene Knochenbildung. Resorptionen wurden nicht beobachtet. Nachdem der Spalt mit Knochen verschlossen ist, wird er von Osteonen aus der Kortikalis quer durchwachsen, oder es dringen Osteone des Spaltbereiches in die Kortikalis ein und verzahnen die Fragmente miteinander.

Bei der "Kontaktheilung" liegen die Fragmente so nahe aneinander, daß keine Gefäße zwischen sie einwachsen können. Es kommt auch hier nicht zu Resorptionen der unter Druck stehenden Bruchenden, wie man es früher annahm. Kapillaren mit Osteoblasten an der Spitze wachsen mit einer Geschwindigkeit von 50 - 80 µm pro Tag longitudinal von einem Fragment ins andere und festigen so den Knochen. An der Spitze der Kapillaren lösen Osteoblasten bohrkopfartig den vorhandenen Knochen auf, und die nachfolgenden Osteoblasten ersetzen ihn in 5 - 6 Wochen durch neue Osteone.

3.) MARKIERUNG DER KALZIFIZIERUNG

Da die Festigkeit einer Knochenverbindung von der Einlagerung ihrer Kalksalze abhängig ist, versuchte man diesen wichtigen Zeitpunkt zu erfassen. Daß sich neugebildeter Knochen mit Alizarin rot färbt, war seit MIZALDAS' Beobachtung 1567 bekannt. MILCH, RALL und TOBIE bemerkten nach Penicillingaben eine Gelbfärbung neugebildeten Knochens. TORSTEN wies dann 1962 auf den Tropismus der Tetrazykline zum verkalkenden Gewebe hin. Tetrazykline bilden nach EGER 1964 mit Metallkationen Chelate, die bei Ultraviolett- bis Blaubestrahlung eine Gelbfluoreszenz emittieren. MILCH et al. erkannten 1958, daß man durch Tetrazyklingaben die Knochenmineralisation zeitlich markieren kann. Da nach EGER et al. 1964 die Einlagerung des Kalzium im Osteoid erfolgt, also in den Appositionszonen der Osteone, wird durch das Fluorochrom nur die Mineralisationszone, nicht aber das endgültig festigende Kalziumphosphat dargestellt. Um eine exakte zeitliche Differenzierung durchführen zu können, genügt es nicht, nur ein einzelnes Fluorchrom mehrmals hintereinander zu applizieren, da gleichfarbige Markierungen nur schwer voneinander abzugrenzen sind. Man suchte nach anderen, zur Markierung der Mineralisation brauchbaren Substanzen und fand sie unter den zur Metalltitration verwendeten Farbstoffen. Heute gibt es gelb, orange, rot, blau und grün emittierende Fluorochrome, die nach RAHN und PERREN zur polychromen Sequenzmarkierung, d.h. der Gabe einer Farbe zu einem bestimmten Zeitpunkt, verwendet werden können.

III. BESCHLEUNIGUNG DER KNOCHENHEILUNG

Eine Beschleunigung der Knochenheilung kann durch biomechanische Intervention, durch Stimulierung der Osteogenese im Bruchspaltbereich als auch durch generelle Maßnahmen erzielt werden, welche die obligatorische posttraumatische Heilungsverzögerung verhindern.

Um ungezielte mechanische Kräfte auszuschalten, ist eine exakte anatomische Reposition der Fragmente und eine stabile Fixation notwendig. Hierdurch wird zwangsläufig eine schnellere Knochenvereinigung erreicht als dies bei nur mangelhaft adaptierten und schlecht fixierten Fragmenten der Fall ist, da die Verknöcherung des Bruchspaltes nur nach Einwachsen von Kapillaren in eine mechanisch ruhige Region möglich ist. Die Versuche russischer Forscher wie POLJAKOW et al., durch Ultraschallosteosynthese mit Akrylatklebern eine Verbesserung der Knochenheilung zu erreichen, stehen nach RICHTER et al. noch im Versuchsstadium.

Durch Stimulation der Osteoblasten mit elektrischem Strom kann nach WEIBERT eine Zellteilungsbeschleunigung erzielt werden. Nach JAHN sammeln sich Osteoblasten im alkalischen Milieu, das um die Kathode herum entsteht. Durch Ausfall oder Hemmung von Mitoseinhibitoren kommt es nach BULLOUGH und LAWRENCE zu einem sprunghaften Anstieg der Mitoserate und somit zur Zellproliferation, die durch elektrische oder chemische Maßnahmen zu beeinflussen sind.

Zu den generellen Maßnahmen gehört die Aufrechterhaltung des Stoffwechsels, der durch traumatischen Streß in eine negative Stickstoffbilanz gerät. Sie kommt durch Abnahme des Eiweißbestandes zustande und wird von exogenem alimentären Eiweißmangel oder von Streß hervorgerufen, der durch regulative Vorgänge im Hormonhaushalt während des Postaggressionssyndromes zu einem Eiweißmangel führt, wie es

LERICHE beschreibt. Der Eiweißverlust kann nach CUTHBERTSON bis zu 25 g/die im Urin nach Frakturen betragen. ELMAN bestätigt diese Zahl, die nach CUTHBERTSON durch verstärkten Eiweißabbau, Exsudation, anhaltende Blutungen oder Diarrhoen bedingt ist. Wird der kolloidosmotische Druck des Plasmaproteins unter den Normalspiegel gesenkt, verläßt Flüssigkeit die Gefäße, dringt in den Interzellularraum vor und verursacht so eine Minderdurchblutung des entsprechenden Areals.

CLARK et al. erreichten durch vermehrte Eiweißfütterung bei Hunden eine Beschleunigung der Wundheilung. Nach CANNON kann eine einseitige Eiweißsteigerung den gewünschten Effekt ohne entsprechende Anhebung der Kalorienzufuhr nicht erbringen. MC KEOWN und HOWES stellten bei einer Eiweißmangelernährung eine erhöhte Frakturbereitschaft fest. SCHARGUS et al., HERREINER sowie BILLO fanden beschleunigte knöcherne Heilungen bei Femurdefekten am Meerschweinchen, die eine doppelte Menge an Eiweiß verfüttert bekamen und konnten ihre Ergebnisse histologisch und mit einem Profilscanner belegen.

Den durch Streßwirkung bedingten Eiweißverlust kann man vermeiden, indem man den Streß direkt bekämpft. Hierzu bot sich das Anabolikum Flavichromin an, ein neuartiger, zellulärer adaptionsaktiver Effektor. Er besitzt antitraumatische, antinekrotische und antiphlogistische Eigenschaften, die durch histomorphologische Studien am menschlichen Paradontium von JONAS und RIEDE nachgewiesen wurden. Der Glutathion-Redox-Status der Leberzelle wird nach den Ergebnissen von SCHOLE et al. beeinflußt. Beim Flavichrimon handelt es sich um ein wasserlösliches polycyklisches Redox - Chinon, das ein anabol - wie auch katabol - aktives p-Hydroxyzimtalkohol-DHP-Glukoredukton-Oxi-Rekombinat darstellt. Bei der Prüfung seiner Einwirkung auf die Knochendefektheilung stellten SCHARGUS et al. eine erhebliche Beschleunigung der lamellären Knochenbildung fest.

IV. METHODIK

1.) Tiermaterial

Die Versuche wurden an 64 Kaninchen beiderlei Geschlechtes mit einem Durchschnittsgewicht von 3,5 kg durchgeführt. Die Ernährung erfolgte mit Altromin-Standard-Futter, das jeweils am Abend vor der Operation abgesetzt wurde.

Operationstechnik

Nach Praemedikation von 2 ml Rompun^{R} i.im. pro Tier wurden nach Einsetzen der Wirkung des Medikamentes die submandibularen Haare geschoren. Wir legten einen Kinderinfusionskatheter in eine Ohrvene und fixierten ihn mit Pflaster an der Ohrmuschel. Hierdurch wurde zur Narkotisierung des Kaninchens langsam eine Lösung aus zwei Teilen Nembutal^{R} und 8 Teilen Kochsalz injiziert, bis die Tiere schliefen. Die Spritze mit dem Narkotikum wurde am Katheter belassen, so daß jederzeit, wenn das Tier unruhig wurde, nachgespritzt werden konnte. Dann legten wir die Tiere auf einen Op.-Tisch der Firma Altromin in Rückenlage und fixierten die Beine in den Halterungen. Circa 5 ml einer 1% Novacainlösung^{R} wurde in das submental-submandibulär gelegene Operationsgebiet infiltriert, wie es KASTENBAUER und REICHERT angeben, um die starken Reflexe der Tiere während der Narkose zu unterdrücken. Nach Desinfektion mit Dibromol wurden die Tiere steril abgedeckt und die Spritze mit dem Narkotikum unter ein steriles Tuch gelegt, damit der Operateur jederzeit selbst nachinjizieren konnte Nach Durchtrennung von Haut und Platysma stellten wir zuerst den rechten horizontalen Unterkieferast dar und durchtrennten ihn mit einer Kreissäge von 120 µm Dicke und einem Durchmesser von 2 cm unter ständiger Kochsalzberieselung schrägt kurz vor den Molaren. Um die intraorale Schleimhaut zu schonen, wurde der Knochen nicht bis zur Mundhöhlenschleimhaut zersägt, sondern die linguale Kortikalis stehen gelassen und erst später mit einem zahnärztlichen

Anrührspatel gebrochen. Nach Reposition der Fragmente verbanden wir sie entweder mit einer Drahtnaht oder einer Osteosyntheseplatte, die mit oder ohne Druck appliziert wurde. Darauf legten wir den linken horizontalen Ast frei und osteosynthetisierten auch hier die Fragmente nach vorheriger Osteotomie. Die Wunden wurden schichtweise mit fortlaufenden Nähten verschlossen und ein flüssiger Wundverband aufgetragen. Sie verheilten alle per primam, so daß nach 7 Tagen die Fäden entfernt werden konnten.

Postoperativ wurden die Tiere in zwei Kontrollgruppen und zwei Flavichrominversuchsgruppen eingeteilt. Die Kaninchen des Versuchskollektivs bekamen täglich 10 µg Flavinchromin pro kg Körpergewicht i.m. injiziert, die Kontrollgruppen 100.000 i.E. Penicillin.

Einmal wöchentlich verabfolgten wir den Tieren zur Sequenzmarkierung ein Fluorochrom durch subkutane Injektion nach folgendem Schema:

1. Woche = Tetrazyklin
2. Woche = Alizarinkomplexon
3. Woche = Xylenolorange
4. Woche = Calcein

Nach 7, 14, 21 und 28 Tagen wurden je 4 Kontrollen und je 4 Flavichromintiere pro Fixationsart getötet, die Mandibula entnommen, geteilt und von beiden Kieferhälften Kontaktröntgenbilder hergestellt. Dann wurde die klinische Festigkeit manuell geprüft, die Osteosyntheseplatte entfernt und die Drahtnähte belassen.

Nach Stückfärbung in basischem Fuchsin nach SCHENK wurden die Knochen in Methylmetakrylat eingebettet und mit dem Leitz'schen Sägemikrotom Hartschnitte in Längsrichtung zwischen 70 und 100 µm hergestellt.

2.) AUSWERTUNG

Die Hartschnitte wurden durch Hellfeldbetrachtung und die Fluoreszenzemissionen nach Blau- und Violettanregung untersucht.

Zur Beurteilung der Faserstrukturen betrachteten wir die Schnitte mit Polarisationsfiltern.

Die Röntgenbilder wurden konventionell und densitometrisch ausgewertet. Zu letzterem benutzten wir eine Methode, die KLINGER 1980 im Rahmen des Sonderforschungsbereiches "Biologie der Mundhöhle" zur quantitativen Aufbereitung und Auswertung von Mikroradiogrammbildern erarbeitet hat, mit der sich auch an Röntgenbildern Reminerализationsvorgänge im Knochen untersuchen lassen.

Mit einem Scanning-Mikroskop-Photometer der Firma Zeiss wird von Röntgenbildern ein Densitogramm eines 5 x 15mm großen Feldes erstellt. Um die Transmissionswerte der einzelnen Punkte erfassen und speichern zu können, wurde das Densitometer durch einen Mikroprozessor automatisiert, der die Schrittmotoren des Scanningtisches steuert sowie die erhaltenen Daten aufnimmt und speichert.

Ein rechteckiger Bildausschnitt kann visuell mit einem Kreuzschalter durch Markierung des linken oberen und des rechten unteren Eckpunktes eingestellt werden. Nach einem Probelauf über den auszuwertenden Bildbezirk, bei dem die Dichtewerte durch Veränderung der Lichtquellenintensität aus Extrembereichen geführt werden können, fährt der Tisch nach einem von REINHARD erstellten TIBI-Programm automatisch mit 10 µm Schrittwerten ein Quadrat von 10 x 10 µm oder ein Vielfaches davon ab. Der Transmissionsbereich beträgt 255 Teile und die Bildgröße beschränkt sich durch die Auflösung und die maximale Dateigröße auf 32.000 Werte.

Die gespeicherten Daten werden nach diesem Programm stets visuell und quantitativ ausgewertet. Der Röntgenbildausschnitt wird nach Einteilung der Transmissionswerte in 16 Intervalle, denen je ein Grauwert zugeteilt wird, sichtbar gemacht. Die vom Röntgenbild abgetasteten Grauwerte werden gleichmäßig auf die 16 Graustufen des Monitors verteilt, wobei Grauwertbereiche, die für die Auswertung irrelevant sind, unterdrückt werden. Aus den Grauwerten des Displays werden in einem Histogramm die Intervallage und die darauf entfallende Bildpunktzahl am Terminal oder auf dem Drucker angezeigt. Um die Unterscheidungsmöglichkeit der einzelnen Grauwerte zu verbessern, wird ein Farbinterpreter benutzt, der jedem Grauwert eine Farbe zuordnet, die auf einem Farbvideodisplay zu sehen ist. Hierbei werden alle Punkte gleicher Transmission oder Massenbelegung in gleicher Farbe dargestellt. Der Graubereich kann auch gespreizt werden, wenn eine obere und untere Grenzmassenbelegung bekannt wird. Dann verteilen sich die Massenbelegungswerte in diesem Intervall gleichmäßig auf die restlichen 14 Grau- bzw. Farbwerte und die darüber oder darunter liegenden Werte werden als Grauwerte 0 bzw. 16 abgebildet. Durch freie Wahl der Massenbelegungsintervalle kann eine nicht lineare Spreizung des Graubereiches erzielt werden, wodurch man Unterschiede in stark demineralisierten Zonen noch besser differenzieren kann ohne höher mineralisierte Strukturen aus den Augen zu verlieren. Außerdem ist es möglich, auf dem Monitor ein Mineralgehaltsprofil in Längs- und Querschnitten zu erstellen, nachdem mit einem Cursor die entsprechende Schnittlinie markiert wird.

V ERGEBNISSE

Den nachfolgenden histologischen Ergebnissen soll ein makroskopisches Bild vorangestellt werden, in dem man schon mit dem bloßen Auge die Einlagerungszonen der verabfolgten Fluorochrome Tetrazyklin und Alzarinkomplexon erkennen kann (Abb. 1).

Abb. 1 Drahtnaht-Kontrolle, 4 Wochen postoperativ

1) Histologie

Vorbemerkungen:
In den einzelnen Kollektiven sind natürlich unterschiedliche Regenerationsvorgänge beobachtet worden, die von der Breite des Bruchspaltes, seiner genauen Lokalisation und der Festigkeit der Osteosynthese abhängig sind.

Hier werden nur Präparate beschrieben, welche quasi einen "Mittelwert" darstellen.

Grundsätzlich nahmen beim Vergleich der längsgerichteten Serienschnitte

der einzelnen Kiefer die Regenerationsvorgänge von den seitlichen Abschnitten zur Mitte hin an Intensität zu und zeigten den am weitesten fortgeschrittenen Heilungsverlauf.

Zum Verständnis der Präparatebeschreibung seien noch einige Erklärungen vorangestellt. Die Margo inferior der Mandibula, an der das Osteosynthesematerial angebracht wurde, wird als "Fixationsseite" und die Margo superior als "offene Seite" bezeichnet (Abb. 2).

Der den Osteotomiespalt überziehende Kallusanteil wird "Brückenkallus" und die seitlich davon gelegenen Partien "Pfeilerkallus" genannt (Abb. 3 und 4).

Abb. 2 Bruchspaltseiten an der Kaninchenmandibula

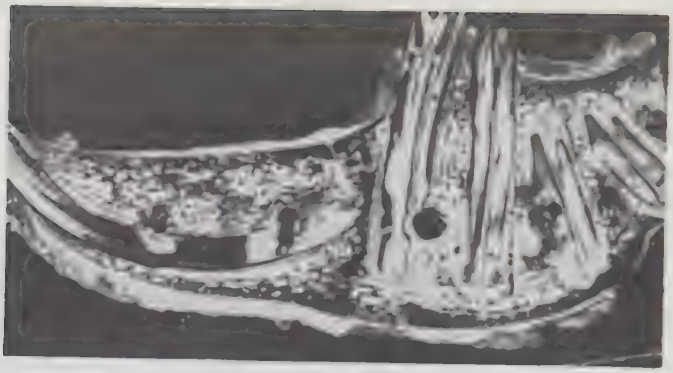


Abb 3 Osteotomielinie am Mandibulalängsschnitt

Abb. 4 Kalluszonen an der offenen Seite

a) Drahtnaht

Kontrollen

1. Woche:

Den Osteotomiespalt der Fixationsseite überzieht ein breiter und hoher Kallus. Das operativ durchtrennte Periost hat sich noch nicht wieder verschlossen, wie die Polfilteraufnahme zeigt. Zentral besteht der Kallus aus einem großen Koagulum, das sich auch zwischen den Fragmenten befindet. Lateral erscheint er spindelförmig ausgezogen. In dieser periostbedeckten Zone, Abb. 5, sieht man die ersten Regenerationserscheinungen. Kontrastmittelgefüllte Gefäße sind aus der Kortikalis und dem Periost in den Kallus gewachsen, Abb. 6, um die herum sich ein dunkelrot gefärbter Saum gebildet hat. Hierin befinden sich Osteoblasten, die bereits mit basischem Fuchsin angefärbte Knochengrundsubstanz ausgeschieden haben, in die, wie sich nach Fluoreszenzanregung erkennen läßt, noch kein Tetrazyklin eingelagert wurde. In der Spongiosa verlaufen im Spaltbereich viele schmale mit schwarzer Tusche gefüllte Gefäße, deren Zahl zur offenen Seite hin zunimmt.

Der Osteotomiespalt der Margo superior ist durch einen noch größeren Kallus als im Fixationsbereich verschlossen. Da diese Seite nicht osteotomiert, sondern gebrochen wurde, kann man hier auf der Polfilteraufnahme ein fast komplett erhaltenes Periost erkennen, Abb. 7. In der Mitte dominiert ein mächtiges Koagulum. Lateral haben sich arkadenförmige Gefäße gebildet, um die herum noch kein neuer Knochen zu sehen ist. Hier entstanden dagegen im Kallus viele Fasern, die von der mechanischen Unruhe dieser Region zeugen, Abb. 8.

Abb. 5 Drahtnaht-Kontrolle, 1. Woche, Polfilteraufnahme 220fach, fixationsnaher Kallus, Periostreste sichtbar

Abb. 6 Drahtnaht-Kontrolle, 1. Woche, Hellfeld, 220fach

Abb. 7 Drahtnaht-Kontrolle, 1. Woche, Polfilter, 44fach

Abb. 8 Drahtnaht-Kontrolle, 1. Woche, Polfilter, 240fach

2. Woche:
An der Margo inferior findet man einen relativ großen Kallus, der nur geringgradig kleiner als der nach einer Woche ist, Abb. 9. Das Periost hat sich geschlossen, wie die Polarisationsaufnahme zeigt. Direkt über dem Osteotomiespalt ist eine Knorpelzone entstanden, die seitlich von neugebildetem Faserknochen begrenzt wird. Diese Knochenneubildungszone im Pfeilerkallus ist proximal wesentlich größer als distal. Sie fluoresziert diffus gelb, nur die zum Knorpel gewandte Partie emittiert rotes Alizarin, Abb. 10. Der Knorpel wird von quer zum Spalt verlaufenden Faserbündeln durchzogen, die riegelartig den Osteotomiespalt verschließen, Abb. 11. Über dem Knorpel liegt eine schmale rot fluoreszierende Knochenzone. Direkt auf der Kortikalis hat sich im Kallusbereich neuer Lamellenknochen gebildet, der als gelbfluoreszierendes Band zu sehen ist. In diesem Kallusabschnitt ziehen kortikale Gefäße, um die herum Faserknochen entstanden ist, Abb. 12. Das gelbe Tetrazyklinband reicht proximal fast bis an den Spalt heran, distal endet es kurz vorher.

In der Spongiosa haben sich die Gefäße vermehrt. Um sie herum ist gelbfluoreszierender Faserknochen am Ende der ersten Woche entstanden.

An der offenen Seite ist der Kallus voluminöser als im Fixationsbereich. Der Pfeilerkallus besteht seitlich aus gelbfluoreszierenden Faserknochen, der medial zum Bruchspalt zu rot gefärbt ist. Der Brückenkallus zeigt bis auf einen verknöcherten äußeren Randabschnitt ein breiteres Knorpelareal als an der Gegenseite, das hier noch nicht total von Knochen überzogen ist. Über dem Osteotomiespalt zeigt sich ein Faserband im Polfilterbild und ein abgegrenzteres Periost als nach einer Woche. Auf der Kortikalis sieht man ein schmales gelbfluoreszierendes Band, das geringer dimensioniert ist als an der Gegenseite.

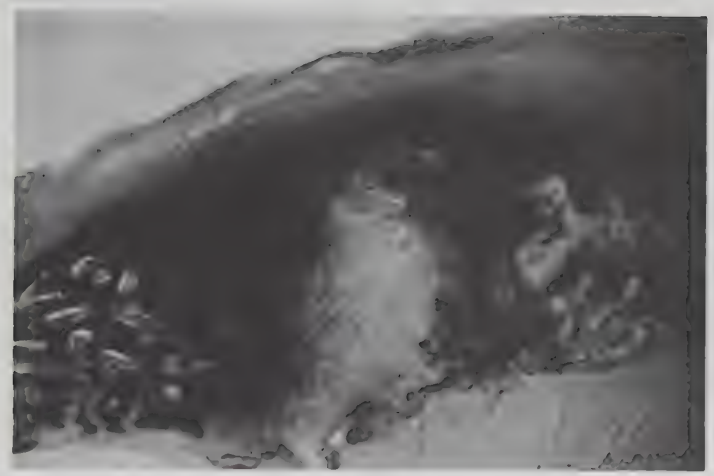


Abb. 9 Drahtnaht-Kontrolle, 2. Woche, 80fach

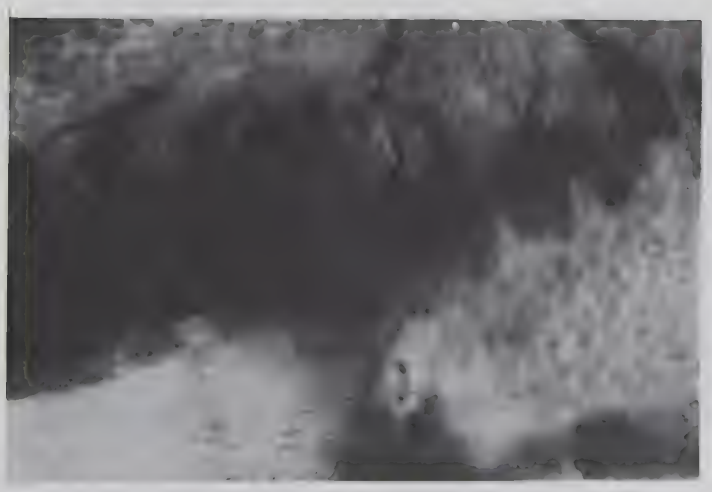


Abb. 10 Drahtnaht-Kontrolle, 2. Woche, Hellfeld, 300fach

Abb. 11 Drahtnaht-Kontrolle, 2. Woche, Polfilter, 260fach

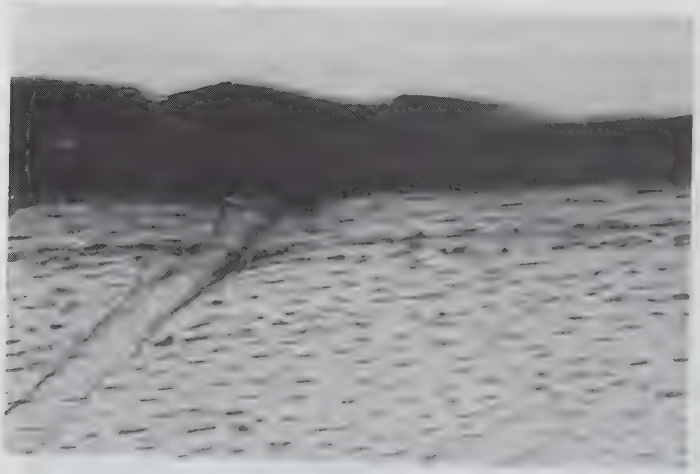


Abb. 12 Drahtnaht-Kontrolle, 2. Woche, Hellfeld, 325fach

3. Woche:
Auf diesem Präparat ist die Knorpelpartie im fixationsnahen Osteotomiespalt kleiner geworden. Sie wird zum Periost von einer breiteren Faserknochenschicht abgegrenzt. Das Periost ist wieder normal breit, Abb. 13, und über dem Knorpel hat sich eine breite Faserknochenschicht gebildet. Man kann die zur Mitte des Knochens zunehmende Fluorochromierung des Osteoids gut erkennen. Von den Seiten des Kallus her hat sich gelb und rot fluoreszierender Geflechtknochen fast bis an den Osteotomiespalt herangeschoben. Um die Gefäßwandungen leuchten zarte orangene Bänder.

Die Spongiosa wird im Spaltbereich von vielen Gefäßen durchzogen, um die herum sich mehr gelb als rot fluoreszierender Knochen formiert hat.

An der Margo superior ist eine relativ große Kallusmenge zu bemerken, die im Brückenkallus eine große Knorpellinse enthält, Abb. 14. Auch hier zeigt sich deutlich, daß in den seitlichen Präparaten nur die Pfeileranteile des subperiostalen Kallus verkalkt sind. Die Knorpellinse wird im Brückanteil von einer schmalen Geflechtknochenzone überzogen, die hauptsächlich Xylenolorange eingelagert hat, Abb. 15, und somit in der dritten Woche verknöcherte. Im Polarisationsbild sieht man nur ein Faserband über dem Spalt.

Abb. 13 Drahtnaht-Kontrolle, 3. Woche, Polfilter, 40fach

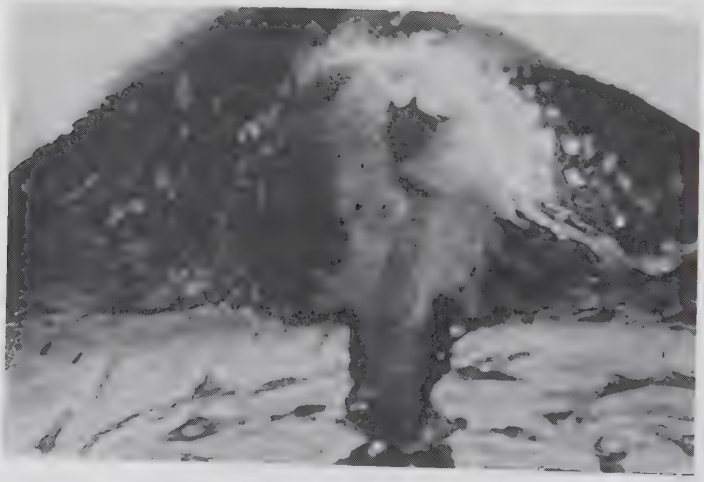


Abb. 14 Drahtnah-Kontrolle, 3. Woche, Hellfeld, 40fach

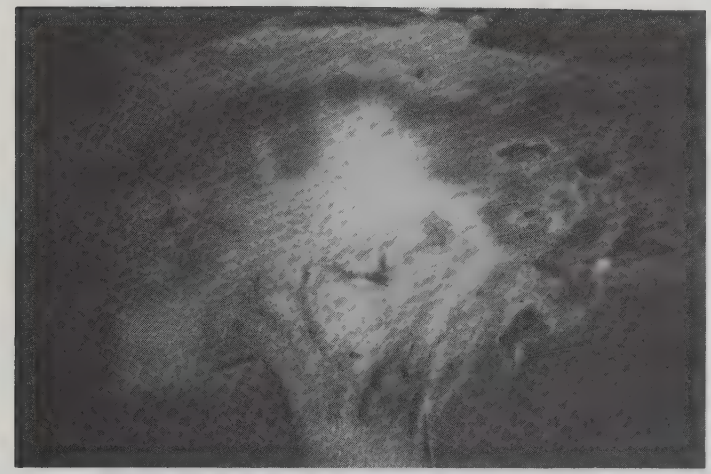


Abb. 15 Drahtnaht-Kontrolle, 3. Woche, Blauanregung 40fach

4. Woche:

Der Kallus und der Osteotomiespalt im Fixationsbereich sind voll verknöchert, Abb. 16. Während der Pfeilerkallus wenig gelbe, aber viel rote Fluoreszenz zeigt, nimmt spaltwärts das in der dritten Woche verabfolgte Xylenolorange an Menge zu und zeigt durch seine amorphe Einlagerungsart, daß der Brückenkallus mit Faserknochen ausgefüllt ist, Abb. 17. Um seine Gefäße bildeten sich zirkulär einige grüne Bänder und durch den Osteotomiespalt ziehen ungeordnet verlaufende Kapillaren, die durch grün fluoreszierende Bänder sichtbar gemachten lamellären Knochen gebildet haben. Im Pfeilerkallus sieht man um viele Gefäße orangene und grüne Ringe als Zeichen einer bereits nach drei Wochen entstandenen geringen Lamellenknochenbildung, Abb. 18. Am spindelförmigen Ende des Pfeilerkallus wird der Knochen schon durch Resorptionslakunen abgebaut. Die Spongiosa ist ebenfalls total verknöchert Hier herrscht Faserknochenbildung vor.

Der mengenmäßig größere Kallus der offenen Seite ist fast komplett verknöchert. Wie schon bei den Präparaten der vorigen Woche geschildert,

ist an dieser Seite eine verzögerte Faserknochenbildung zu sehen, die durch vermehrte Organgefluoreszenz direkt über dem Spalt markiert wird, Abb. 19. Weiter vom Spalt entfernt besteht der Kallus noch aus Knorpel. Hier ist im Brückenkallus noch nirgendwo Lamellenknochen entstanden. Ebensowenig können Resorptionszeichen bemerkt werden. In den Pfeilerpartien ist lamellärer, organe und grün fluoreszierender, bandförmiger Knochen entstanden.

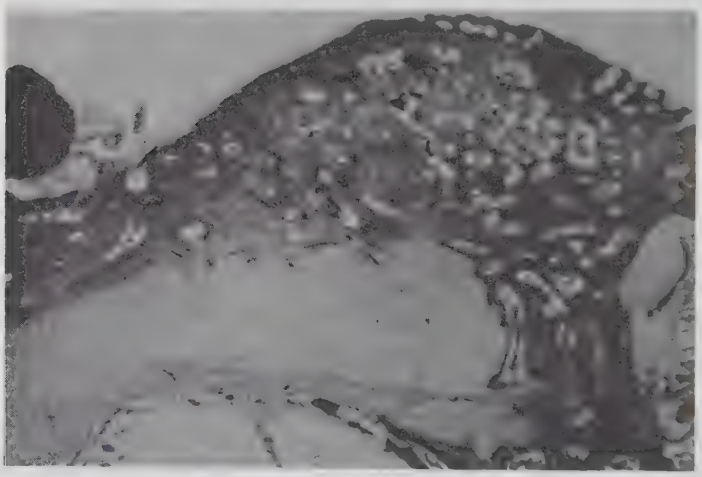


Abb. 16 Drahtnaht-Kontrolle, 4. Woche, Hellfeld, 75fach

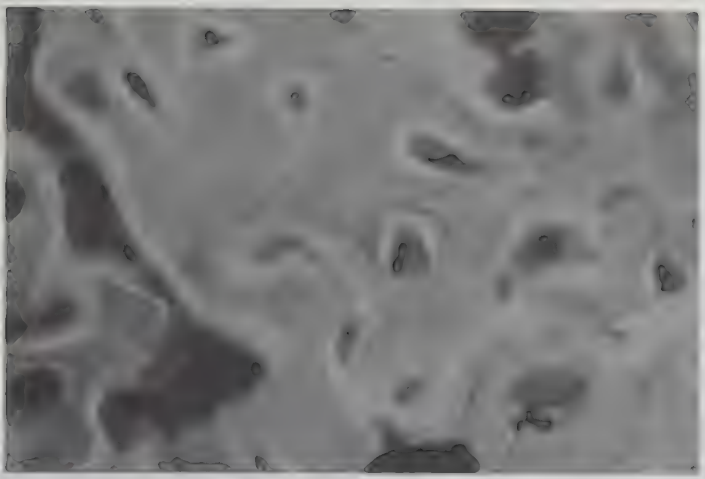


Abb. 17 Drahtnaht-Kontrolle, 4. Woche, Blauanregung, 2305fach

Abb. 18 Drahtnaht-Kontrolle, 4. Woche, Blauanregung, 3505fach

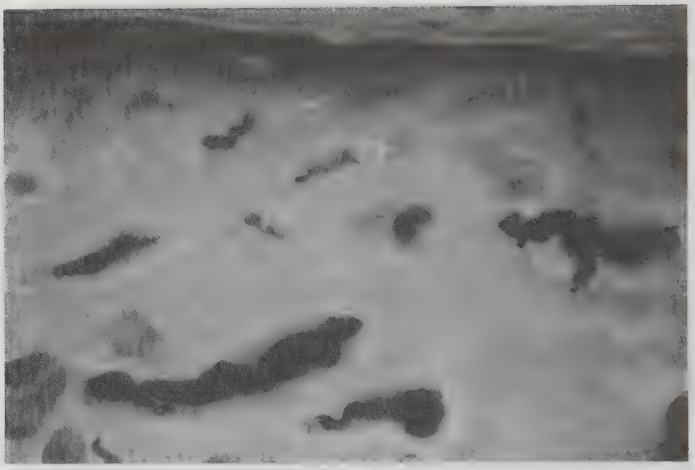


Abb. 19 Drahtnaht-Kontrolle, 4. Woche, Blauanregung, 260fach

b) Flavichromin

1. Woche:

Den Osteotomiespalt im Bereich der Margo inferior überzieht ein breiter, mäßig hoher Kallus, Abb. 20. Eine dicke Periostschicht grenzt fast den ganzen Kallus von den Weichteilen ab, wie das Polarisationsbild zeigt. Im Brückenkallusbereich ist proximal eine tief rot mit basischem Fuchsin eingefärbte Faserknochenzone zu sehen, Abb. 21, die, wie das Fluoreszenzbild zeigt, am Anfang der Kalzifizierung steht, wie dezente gelbe Schleier andeuten. Direkt auf der Kortikalis ist ein gelbes Band entstanden, das nicht ganz bis an den Spalt heranreicht. Hierin sind schon 2 Schichten neuer Osteozyten eingemauert worden.

Im Gebärmutterhals befinden sich zwei Falten und nur an der Kuppe, wo sich der Muttermund befindet, ist eine spaltförmige Öffnung.

Der äußere Rand ist höher als an der Mutterseite. Er wird kompakt und weist einen Defekt auf. Im Kanal sind nur verschiedene Zonen zu erkennen, in denen sich große Konzentrationen befinden. Zonen können nicht abgegrenzt werden. Im Bereich der proximalen Kontrolle sieht man eine Einbuchtung eines ganz feinen, dünnen Gefäßes, der in der Nähe eine Verbindung eingegangen ist, Abb. 22.

Abb. 21 Dreimal-Flexionsform, 1. Grad, Primipara, Hilfe

Abb. 21 Drahtnaht-Flavichromin, 1. Woche, Blauanregung, 290fach

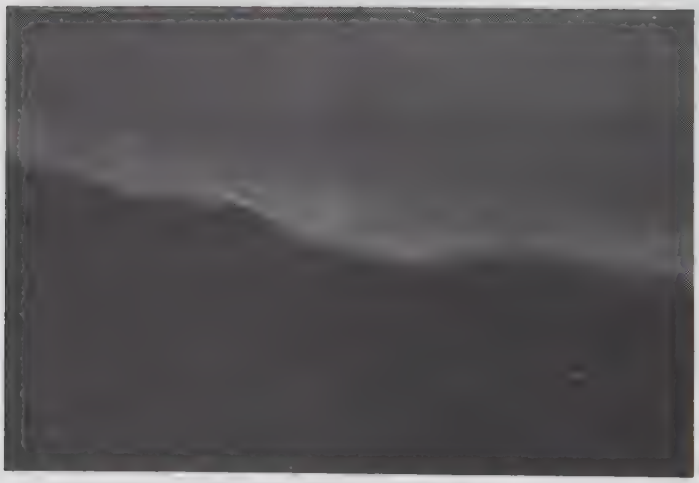


Abb. 22 Drahtnaht-Flavichromin, 1. Woche, Blauanregung, 580fach

2. Woche:

An der Fixationsseite wird der Osteotomiespalt von einem breiten Kallus bedeckt. Außen schließt ihn ein relativ dickes Periost ab, Abb. 23. Zum peripher gelegenen Draht ziehen gekreuzte Faserbündel. Direkt im und über dem Spalt liegt eine von Fasern durchzogene Bindegewebszone, die am Spaltrand von Gefäßen durchwandert wird. Weiter lateral im ruhigeren Pfeilerbereich geht das Bindegewebe in eine Knorpellinse über. Die äußeren Knorpelbezirke zeigen erst Verkalkungstendenzen durch Einlagerung von basischem Fuchsin, Abb. 24. Die Zellen verlieren ihren Kern und werden von Chondroklasten an der Spitze von Kapillaren aufgelöst. Dahinter beginnt direkt die Knochenneubildung mit dunkelrot gefärbtem Osteoid. An den Kallusrändern hat sich neuer Knochen gebildet, der diffus gelb gefärbt ist. In diesem Geflechtknochen hat sich um Gefäßwandungen rot gefärbter Lamellenknochen in Form von zarten Bändern gebildet.

Die offene Seite wird von einem mächtigen Kallus abgeschlossen, der den gleichen Aufbau wie die Gegenseite zeigt, aber ein größeres Knorpelanreal beinhaltet sowie einen größeren Bindegewebsanteil. Die Periostbedeckung ist sehr dick, Abb. 25, und durch die Bindegewebszone ziehen viele Fasern. Im Pfeilerkallus hat sich diffus gelb fluoreszierender Faserknochen gebildet, und um die Gefäße leuchten zarte Alizarinbänder, Abb. 26. Aus dem Bindegewebe ziehen Gefäße auf den Knorpel zu, um die keine Knochenbildungstendenz zu erkennen ist.

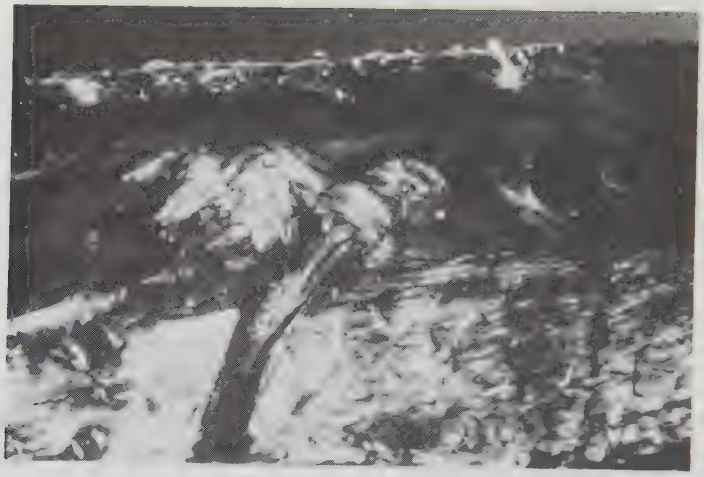


Abb. 23 Drahtnaht-Flavichromin, 2. Woche, Polfilter, 45fach

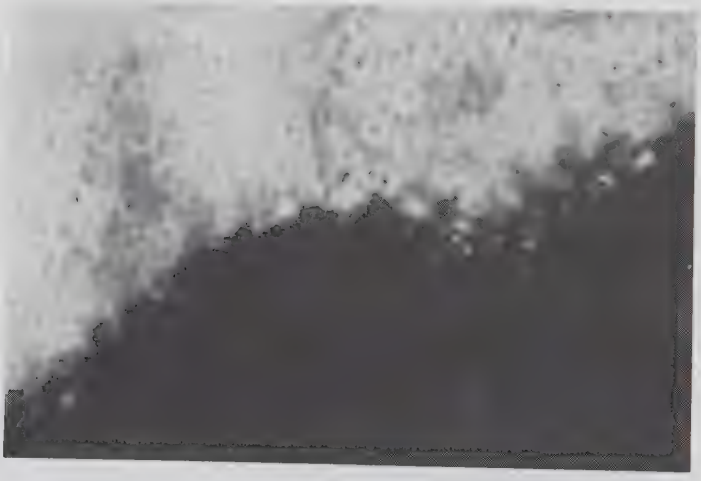


Abb. 24 Drahtnaht-Flavichromin, 2. Woche, Hellfeld, 32fach

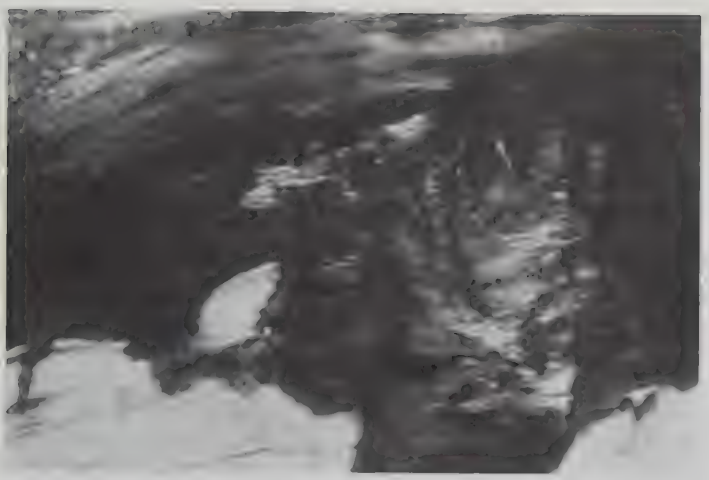


Abb. 25 Drahtnaht-Flavichromin, 2. Woche, Polfilter, 110fach

Abb. 26 Drahtnaht-Flavichromin, 2 Woche, Blauanregung, 160fach

3. Woche:

An der Margo inferior besteht ein großer Kallus, der Geflechtknochen enthält und damit die Fragmente fest verbindet. Um ihn herum hat sich ein breiter periostaler Abschluß gebildet. Abb. 27. Im Pfeilerbereich fluoresziert der neue Knochen etwas gelb aber meist rot; im Brückenanteil sieht man neben diffuser Rotfluoreszenz rot- und orangegefärbten, bandförmig um Gefäße entstandenen Lamellenknochen, Abb. 28.

Der Kallus der offenen Seite ist ebenfalls groß, enthält außer Faserknochen im Gegensatz zur Fixationsseite direkt über dem Spalt eine Knorpelzone. Das Periost ist erheblich dünner als an der Gegenseite. Der bereits verkalkte Faserknochen ist geschichtet. In den Pfeilerecken sieht man gelben und brückenwärts daraufgelagert roten Knochen, Abb. 29. Außer diffuser Rotfluoreszenz kann man orangefarbige Ringe um Gefäße erkennen. Distal überwiegt die Rotemission, die in erster Linie diffus, aber um einzelne Gefäße bandartig gebündelt ist.

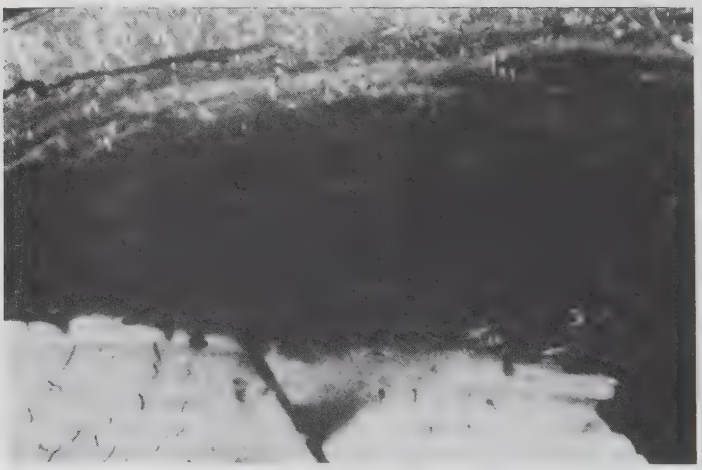


Abb. 27 Drahtnaht-Flavichromin, 3. Woche, Polfilter, 30fach

Abb. 28 Drahtnaht-Flavichromin, 3. Woche, Blauanregung, 320fach

Abb. 29 Drahtnaht-Flavichromin, 3. Woche, Blauanregung, 220fach

4. Woche:

Der Kallus an der Fixationsseite ist niedriger geworden, total verknöchert und hat keinen sichtbaren Periostüberzug mehr, Abb. 30. Der Geflechtknochen ist voll durchfluorochromiert, diffus gelb und rot, wobei ein schichtförmiger Aufbau zu sehen ist. Eine gelbliche Knochentönung hat sich direkt auf der Kortikalis und eine rote in der wesentlich niedrigeren subperiostalen Schicht gebildet. Um einzelne Gefäße schimmern orange und grüne Bänder, die eine Lamellenknochenbildung anzeigen, Abb. 31. Proximal sieht man deutliche Resorptionen an der äußeren Kallusbegrenzung.

An der offenen Seite erscheint der Kallus wesentlich höher als an der Margo inferior. Er enthält direkt über dem Osteotomiespalt eine Knorpelzone, die periostalwärts von neugebildetem Knochen überzogen ist. Auch über diesem Kallus kann man keine typische periostale Abgrenzung mehr in der Polfilteraufnahme erkennen, Abb. 32. Nur senkrecht stehende Fasern erscheinen in der äußeren Kallusschicht. Die Hauptfluoreszenzfarben sind gelb und etwas mehr rot. Es haben sich viele Resorptionslakunen gebildet. Im Pfeilerbereich sind um einzelne Gefäße rote, orangene und grüne Ringe entstanden. Abb. 33. Im ganzen Fluoreszenzbild ist mehr Grünemission als auf der Gegenseite zu erkennen.

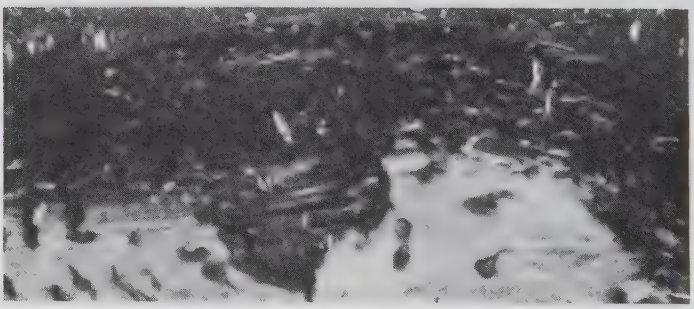


Abb. 30 Drahtnaht-Flavichromin, 4. Woche, Polfilter, 65fach

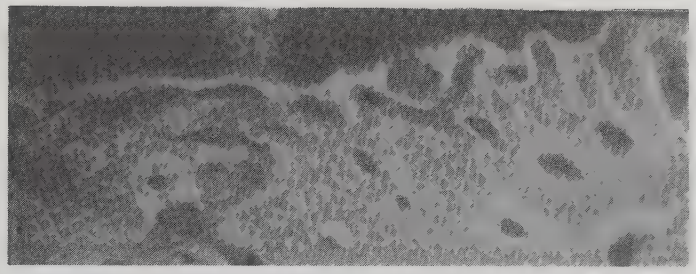


Abb. 31 Drahtnaht-Flavichromin, 4. Woche, Blauanregung, 290fach

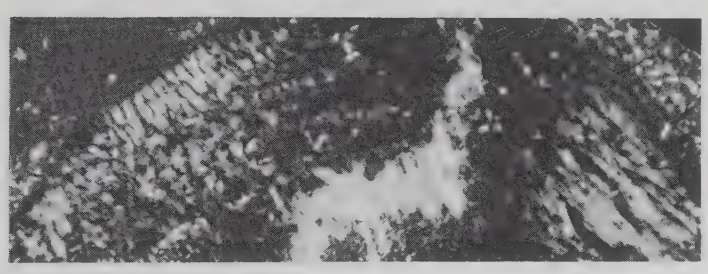


Abb. 32 Drahtnaht-Flavichromin, 4. Woche, Polfilter, 290fach

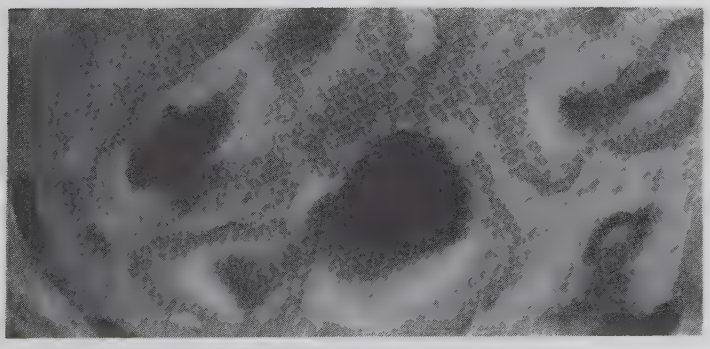


Abb. 33 Drahtnaht-Flavichromin, 4. Woche, Blauanregung, 420fach

c) Stabilisationsplatten

Kontrolle

1. Woche:

Über dem Osteotomiespalt ist an der Fixationsseite ein kleiner subperiostaler Kallus entstanden. Er unterscheidet sich von dem der mit Drahtnähten fixierten Kiefer durch vermehrt in das Hämatom eingesprossene Kapillaren, die einen größeren Durchmesser aufweisen. Um die Gefäße herum haben sich mehrere Zellagen und direkt auf der Kortikalis eine einzellige Osteoblastenschicht gebildet, deren Umgebung dunkelrot mit Fuchsin gefärbt ist. Im Polarisationsbild erkennt man nur wenige Fasern im Kallusbereich, während das Periost größtenteils zerstört ist.

In der Spongiosa haben sich nicht nur viele zarte, sondern auch mittelgroße Kapillaren gebildet.

Der Kallus der offenen Seite ist größer als der an der Margo inferior. Hier sieht man weniger neue Gefäße als an der Gegenseite und entsprechend weniger Zellen. Das Periost ist relativ schmal und direkt über dem Spalt befindet sich ein kleines Faserbündel.

2. Woche:

Im relativ kleinen und schmalen Kallus der Margo inferior hat sich um die Kapillaren herum neuer Faserknochen gebildet, der in den Pfeilerregionen gelb fluoresziert. Direkt auf der Kortikalis ist ein gelbes Band zu sehen, Abb. 34, das proximal weiter an den Spalt heranreicht als distal. Der Brückenkallus besteht über dem Spalt aus einem kleinen Koagulum, über das sich neue, rot fluoreszierende Knochenbälkchen geschoben haben. Das Periost ist fast wieder vollständig als breites Band zu erkennen. Abb. 35.

Kapillaren durchsetzen dicht die Spongiosa im Spaltbereich und haben vielfach rot emittierenden Knochen um sich produziert. An der Margo superior ist ein größerer Kallus als an der Fixationsseite zu finden. Er überbrückt den Osteotomiespalt mit Faserknochenbälkchen, die um ein zentrales Hämatom entstanden sind. Die Verkalkung ist im Gegensatz zur Margo inferior verzögert. Im Pfeilergebiet sieht man weniger Gelbfluoreszenz als an der Gegenseite. Um die Gefäße herum wird diffus rot fluoreszierender Faserknochen gefunden, Abb. 36, der im Brückenbereich dominiert.

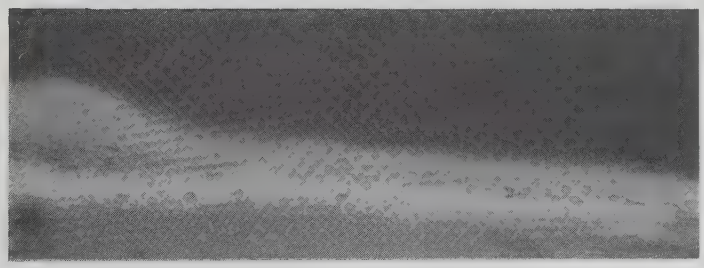


Abb. 34 Stabilisationsplatte-Kontrolle, 2. Woche, Blauanregung, 580fach

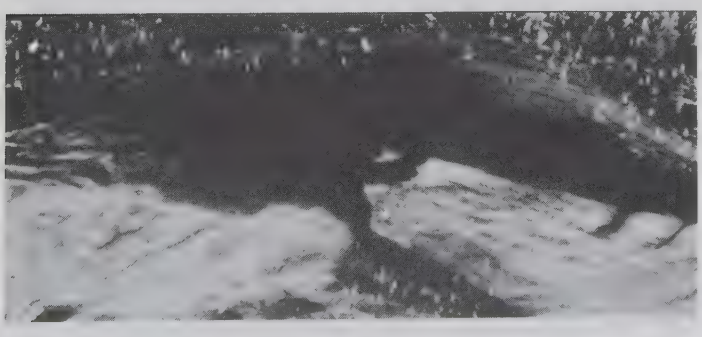


Abb. 35 Stabilisationsplatte-Kontrolle, 2. Woche, Polfilter, 50fach

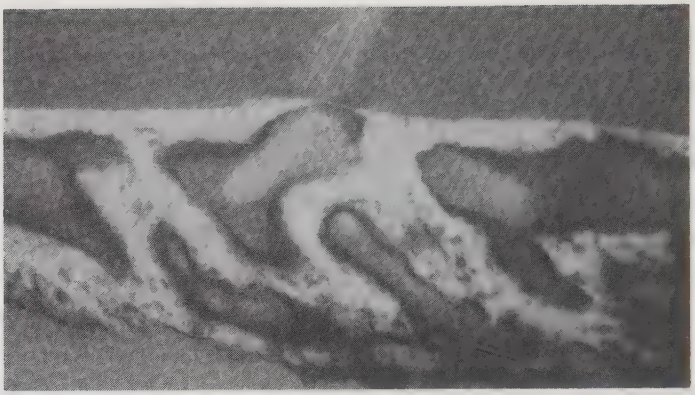


Abb. 36 Stabilisationsplatte-Kontrolle, 2. Woche, Blauanregung, 325fach

3. Woche:

An der Fixationsseite findet man einen schmalen, mäßig hohen subperiostalen Kallus, Abb. 37. Direkt auf der Kortikalis hat sich besonders im Pfeilerbereich viel gelb fluoreszierender Knochen und darüber eine nicht ganz so hohe Zone rot emittierenden Knochens gebildet, Abb. 38. Der Osteotomiespalt ist an dieser Seite mit von großkalibrigen Gefäßen durchzogenen Faserknochen verschlossen, der mehr rote als gelbe Fluoreszenz zeigt. Das Periost erscheint wieder als durchgehendes Faserband. Sonst sieht man nur wenige Faserstrukturen im Kallus, die auch in den Spalt hineinziehen, Abb. 39.

In der Spongiosa verlaufen weniger Gefäße als in den vorhergehenden Wochen, um die sich mit Alizarin angefärbter Knochen gebildet hat.

Der etwas höhere Kallus an der Margo superior ist von großvolumigen Gefäßen durchzogen und ganz mit Knochenbälkchen aufgefüllt. Sie fluoreszieren im Pfeilerbereich gelb, erreichen aber nicht die gleiche

Schichthöhe wie auf der Gegenseite, Abb. 40. Dafür ist die rot emittierende Knochenzone höher. Sie verschließt den Spalt und reicht bis an die dünne Knochenhaut. Im und über dem Spalt sind Faserbündel zu erkennen.

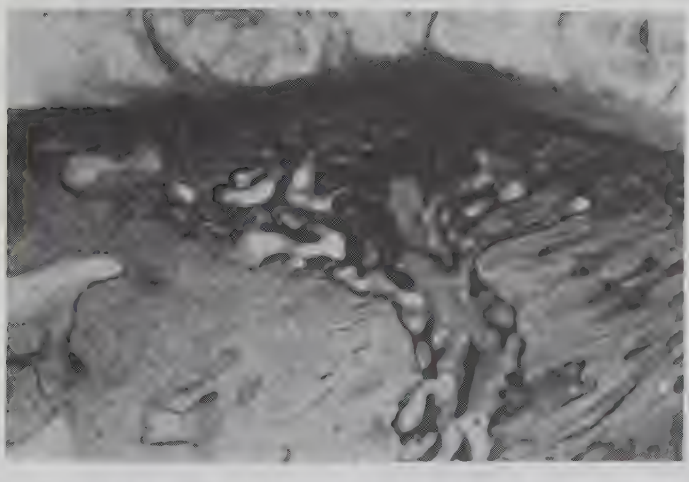


Abb. 37 Stabilisationsplatte-Kontrolle, 3. Woche, Hellfeld, 60fach

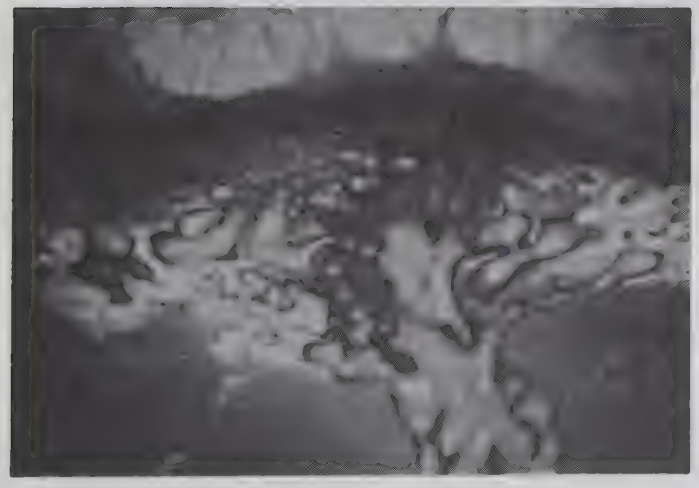


Abb. 38 Stabilisationsplatte-Kontrolle, 3. Woche, Blauanregung, 90fach

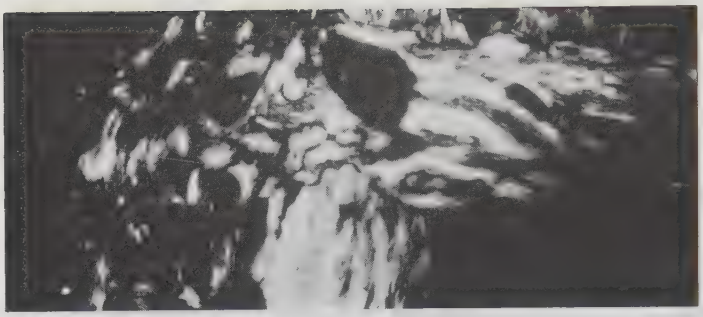


Abb. 39 Stabilisationsplatte-Kontrolle, 3. Woche, Polfilter, 100fach

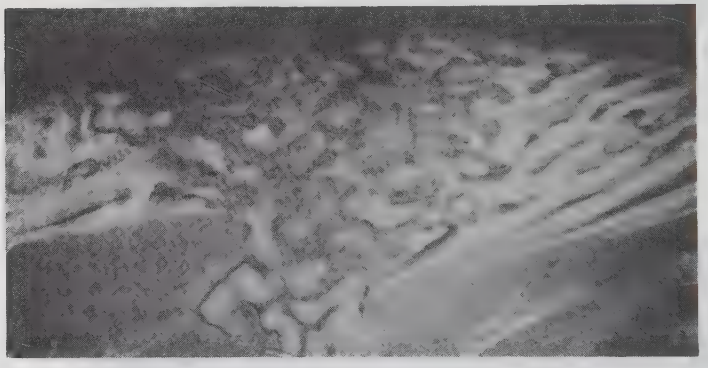


Abb. 40 Stabilisationsplatte-Kontrolle, 3. Woche, Blauanregung, 90fach

4. Woche:

An der Margo inferior ist ein kleiner Kallus zu bemerken, der von einem intakten Periost überzogen wird. Auf der Kortikalis haben sich mehrere Schichten gelb fluoreszierenden Knochens übereinander ge-

bildet, die fast bis an den Osteotomiespalt heranreichen. Von den Seiten schiebt sich rot fluoreszierender Knochen darüber, der den Spalt überbrückt. Subperiostal und perivaskulär sieht man durch orangene Ringe die ersten Zeichen der Lamellenknochenbildung. Nur ganz selten zeigen sich perivaskuläre grüne Ringe.

Im Spaltbereich der Spongiosa hat eine typische Spaltheilung mit in Osteotomierichtung verlaufenden Osteonen stattgefunden. Im Bereich der Margo superior ist der Kallus analog zur Gegenseite gegliedert und mit Faserknochen, in dem sich von der 3. Woche an orangene Lamellen zeigen, angefüllt. Hier ist der Kallus breiter und höher als an der Gegenseite Ein schmales Periost begrenzt den Faserknochen nach außen.

d) Flavichromin

1. Woche:
An der Margo inferior ist der subperiostale Kallus größer als bei den Kontrolltieren. Er wird von vielen großkalibrigen Gefäßen durchzogen, die sich über den Spalt erstrecken. Um sie herum sind Zellen gebildet worden, die Osteoid produziert haben, das intensiv rot gefärbt ist, jedoch an manchen Stellen eine mehr orange fluoreszierende Farbe zeigt. Auf der Kortikalis sind circa drei Zellagen entstanden, die bis zum Osteotomiespalt mit Tetrazyklin markiert sind. Das Periost ist zerstört und nur wenige Fasern haben sich im Kallus gebildet. Im mittelbreiten Spalt sieht man längsverlaufende Gefäße, die relativ weitlumig sind.

Die Spongiosa zeigt neben einer kräftigen Gefäßneubildung im Osteotomiespaltbereich unterhalb der fixationsnahen Kortikalisschicht bereits eine Zellneubildung.

An der Margo superior ist der Kallus größer als an der Fixationsseite und überspannt den Spalt vollkommen. Man sieht großkalibrige Gefäße,

die bei den Kontrolltieren an Zahl geringer als an der Gegenseite sind. Auf der Kortikalis ist ein Tetrazyklinband beidseits bis an den Osteotomiespalt heranreichend zu sehen. Von den spindelförmigen Pfeilerkallusseiten her, besonders von peripher, sind die neu entstandenen Knochenbälkchen bereits im Verkalken. Sie fluoreszieren zwar noch nicht gelb, zeigen aber einen orangenen Ton. Diese Bälkchen reichen fast bis an den Spalt heran, überbrücken ihn aber noch nicht. Zentral ist faseriges Gewebe entstanden. Das Periost überspannt hier in normaler Dicke komplett den Kallus der offenen Seite.

2. Woche:

Ein sehr schmaler Bruchspalt ist bei ideal adaptierten Fragmenten an der Margo inferior mit einem schmalen und niedrigen Kallus verschlossen, Abb. 41. Auf einem mittleren Schnitt besteht er fast nur aus gelb, Abb. 42, und auf den Seitenschnitten aus rot markiertem Knochen. Das Alizarin ist teilweise schon lamellenartig um die Kallusgefäße angeordnet, Abb. 43. Das Periost ist komplett regeneriert, Abb. 44. Durch die Kortikalis ziehen Gefäße in den Kallus, Abb. 45.

In der Spongiosa hat sich kortikalisnah ein Gefäßkonglomerat halbmondförmig an den Spalt der Margo inferior angelagert. Um diese Gefäße herum ist meist gelb fluoreszierender Geflechtknochen entstanden. In der übrigen Spongiosa findet man sowohl Tetrazyklin gefärbten, als auch mit Alizarin markierten Knochen, der bis zur Kortikalis der Margo superior zieht und teils schon aus lammellären Ringen besteht.

An der offenen Seite hat sich ein voluminöserer Kallus gebildet, Abb. 46, den bis auf den Osteotomiespalt selbst gelb emittierender Knochen anfüllt, Abb. 47. Nur der Spalt ist ebenso wie eine schmale Zone um die Gefäße herum mit Alizarin gefärbt. Das Polarisationsbild zeigt viele Faserbündel im Kallus, sowie ein schmales intaktes Periost, Abb. 48.

Abb. 41 Stabilisationsplatte-
Flavichromin,
2. Woche, Hellfeld,
80fach

Abb. 42 Stabilisationsplatte-
Flavichromin,
2. Woche, Blauanregung,
75fach

Abb. 43 Stabilisationsplatte-Flavichromin, 2. Woche, Blauanregung, 290fach

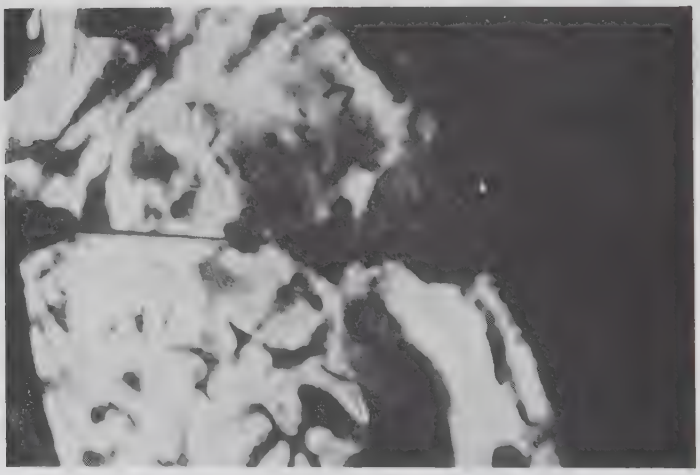


Abb. 44 Stabilisationsplatte-Flavichromin, 2. Woche, Polfilter, 200fach

Abb. 45 Stabilisationsplatte-Flavichromin, 2. Woche, Hellfeld, 200fach

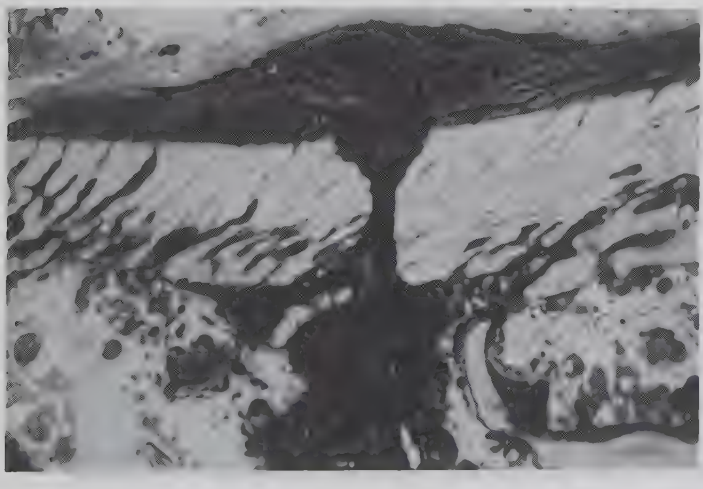


Abb. 46 Stabilisationsplatte-Flavichromin, 2. Woche, Hellfeld, 50fach

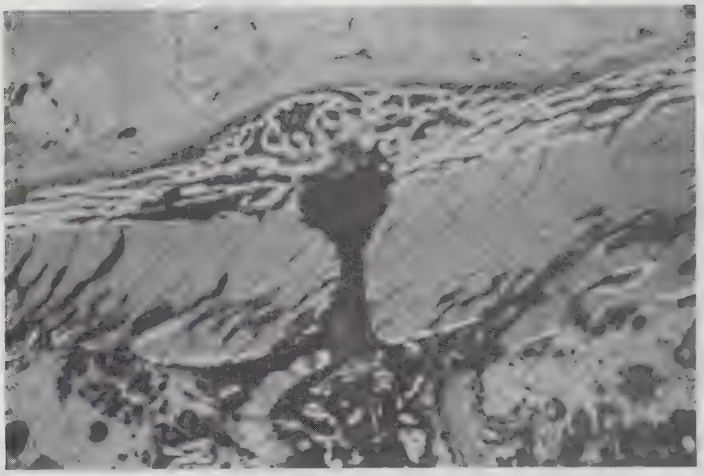


Abb. 47 Stabilisationsplatte-Flavichromin, 2. Woche, Blauanregung, 50fach

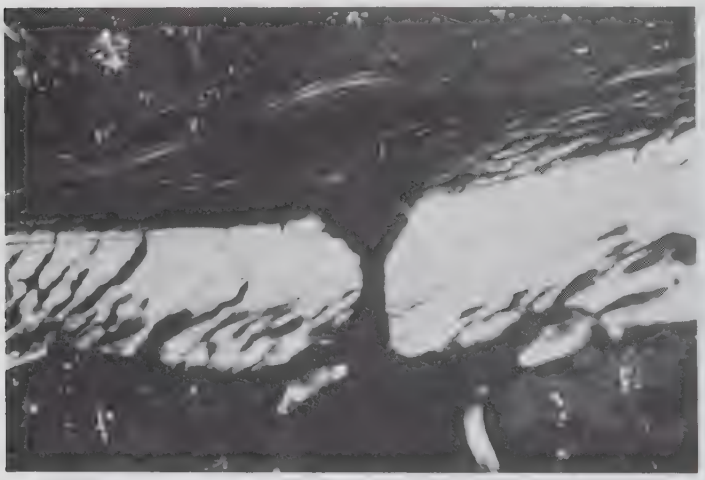


Abb. 48: Stabilisationsplatte-Flavichromin, 2. Woche, Polfilter, 50fach

3. Woche:

Bei einem breiten Kallus sieht man an der Fixationsseite einen mittelhohen langgestreckten Kallus, der großlumige Gefäße beinhaltet. Um diese Gefäße herum entstand gelb fluoreszierender Knochen, und nur direkt an den Kapillarwandungen sind zwei Osteozytenschichten mit Alizarin markiert worden. Den Spaltbereich füllt bis zur Hälfte der Kallushöhe rot gefärbter Knochen. Darüber ist diffus gelb fluoreszierender Geflechtknochen zu finden. Die äußerste Kallusschicht besteht aus kleinen, senkrecht auf dem davor gebildeten Kallus stehenden Kapillaren, die von orangenfarbigem Geflechtknochen umgeben sind. Das Periost stellt sich breit und durchgehend dar. Es besteht im Kallus nur eine geringgradige Faserbildung.

Im Schnittbereich der Spongiosa befindet sich gelb aber hauptsächlich rot markierter Knochen.

Der Kallus der Margo superior ist deutlich größer als an der Gegenseite und sein Aufbau zeitlich etwas verzögert gegenüber der Fixationsseite. Lateral liegt überwiegend Tetrazyklin markierter Knochen, Abb. 49. Zentral findet man halb gelb, halb rot gefärbten Knochen. Letzterer liegt direkt auf dem Spalt. Bei einem Präparat, dessen Spalt schräg verläuft, ist die Kallusmenge wesentlich geringer als an der Fixationsseite. Den Spalt selbst füllt Alizarin gefärbter Knochen aus. Ansonsten ist er wie der mit breitem Spalt versehene Knochen aufgebaut. Das Periost ist schmal, der Kallus faserarm.

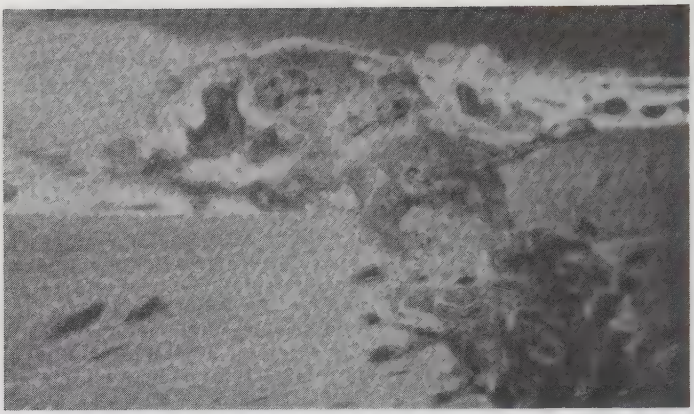


Abb. 49 Stabilisationsplatte-Flavichromin, 3. Woche
Blauanregung, 90fach

4. Woche:
An der Fixationsseite erscheint der Kallus mäßig hoch und nicht sehr lang. Abb. 50. Die Gefäße zeigen nicht mehr ein so großes Volumen , und um sie herum sind schmale orangene und ganz selten grüne Bänder entstanden. Ansonsten ist er wie der schon vorher beschriebene Knochen aus meist gelb und rot fluoreszierenden Geflechtknochen aufgebaut, Abb. 51. Der Brückenkallusanteil besteht nur aus rot gefärbten Faserknochen. Das Periost ist dick und faserig, Abb. 52, während sonst nur wenige Faseranteile im Kallus zu finden sind.

Innerhalb der Spongiosa dominiert bei dem neuentstandenen Geflechtknochen die gelbe Farbe vor der roten.

Der Kallus der Margo superior ist etwas größer als an der Gegenseite und analog aufgebaut. Auch hier überwiegt die rote vor der gelben Fluoreszenz. Wenig orangene und kaum rote Lamellen sind zu bemerken. Man

sieht eine zarte periostale Membran und wenig Faser im Kallus.

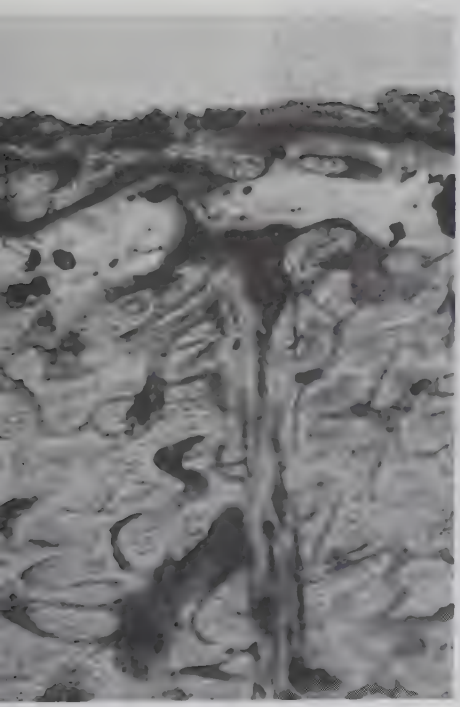


Abb. 50 Stabilisationsplatte-Flavichromin, 4. Woche, Hellfeld, 110fach

Abb. 51 Stabilisationsplatte-Flavichromin, 4. Woche, Blauanregung, 110fach

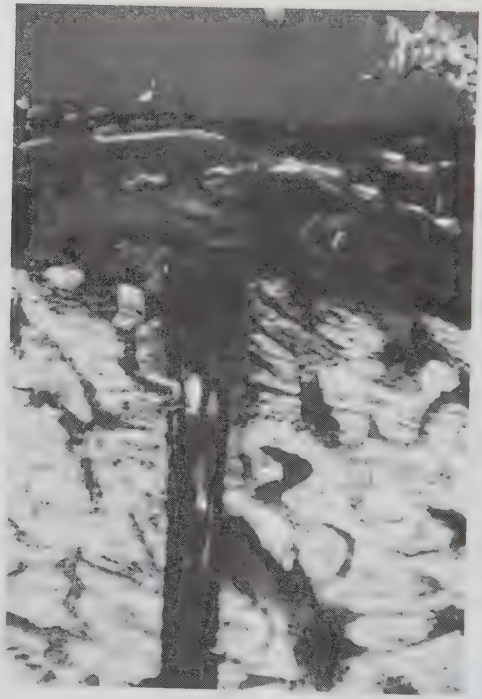


Abb. 52: Stabilisationsplatte-Flavichromin, 4. Woche, Polfilter, 110fach

2.) KONTAKTRÖNTGENBILDER

Da die Osteotomiespalte der 1. Woche nach beiden Fixationsarten gleichmäßig transluzent waren, haben wir erst die Bilder von der 2. Woche an befundet, die schon deutliche Dichteunterschiede zeigen.

Bei der Auswertung werden die Bilder der Kontrolltiere denen der mit Flavichromin behandelten Tiere direkt gegenübergestellt und verglichen.

a) Drahtnaht

2. Woche:

Während der Bruchspalt bei dem Kontrolltier im Bereich der Margo superior noch relativ deutlich als transluzente Kontinuitätsunterbrechung zu sehen ist, Abb. 53 und der Kallus in diesem Bereich nur andeutungsweise bemerkt werden kann, sieht man bei dem flavichromierten Tier, Abb. 54 einen bereits wesentlich weniger transluzenten Bruchspalt und einen hohen, in den Pfeileranteilen kontrastreichen Kallus. Die Fixationszonen sind durch Überlagerung durch die Drahtnähte nicht klar zu erkennen und zu differenzieren.

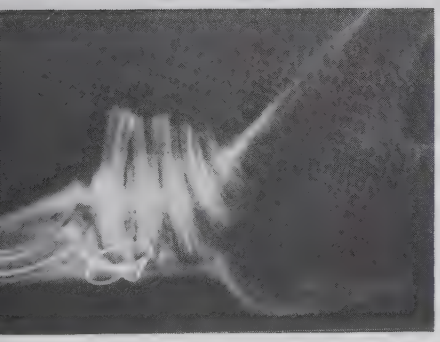


Abb. 53 Drahtnaht-Kontrolle, 2. Woche, Kontaktröntgenbild

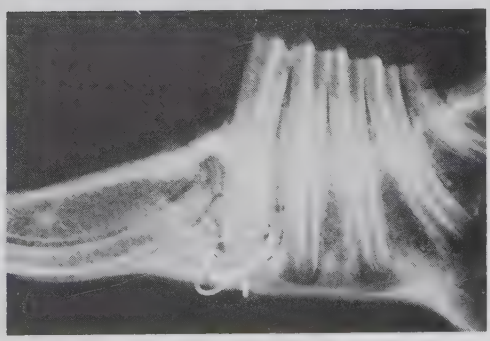


Abb. 54 Drahtnaht-Flavichromin, 2. Woche, Kontaktröntgenbild

3. Woche:
Hier zeigt sich auf dem Kontrollbild, Abb. 55, ein kleinerer Kallus als bei dem mit Flavichromin behandelten Tier, Abb. 56. Der Osteotomiespalt im Bereich der Spongiosa ist bei dem Kontrolltier deutlich transluzenter als bei dem behandelten Tier. Die Fixationsseite ist wiederum durch Überlagerung mit der Drahtnaht nicht präzise zu beschreiben.

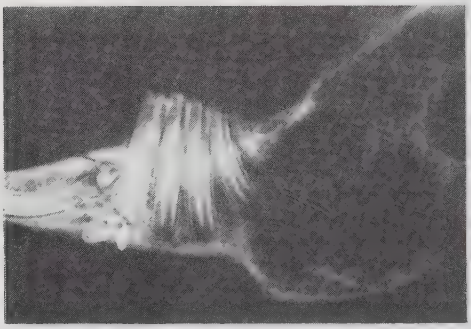


Abb. 55 Drahtnaht-Kontrolle, 3. Woche, Kontaktröntgenbild

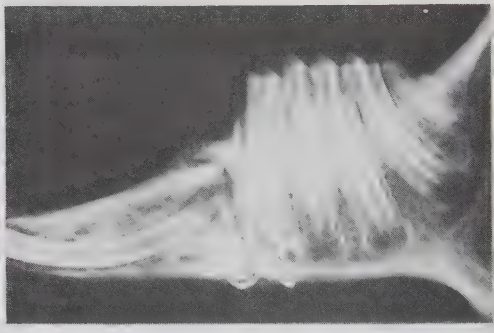


Abb. 56 Drahtnaht-Flavichromin, 3. Woche, Kontaktröntgenbild

4. Woche:
Die Osteotomiespalte sowohl der Kontrollen, Abb. 57, als auch der flavichromierten Tiere, Abb. 58, sind relativ gut knöchern durchbaut. Der subperiostale Kallus der Margo superior ist bei den Flavichromintieren deutlich höher als bei den Kontrollen. In der Spongiosa sind die Spalte beider Tiere anscheinend gleichmäßig rekalzifiziert worden. Die fixationsnahen Kalluszonen aller Tiere der 4. Woche sind wiederum durch die Drahtnahtüberlagerung nicht eindeutig zu beschreiben. Es ist jedoch auffällig, daß die Osteotomiespalten im Bereich der Margo inferior sich bei allen Tieren der 4. Woche deutlich transluzenter darstellen als im Bereich der offenen Seite.

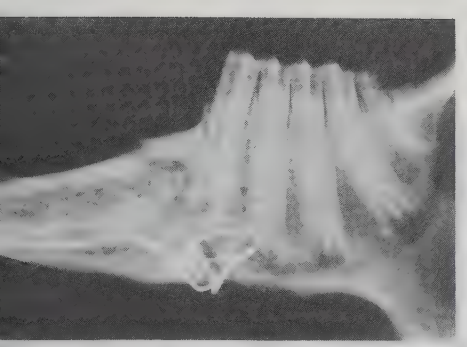


Abb. 57 Drahtnaht-Kontrolle, 4. Woche, Kontaktröntgenbild

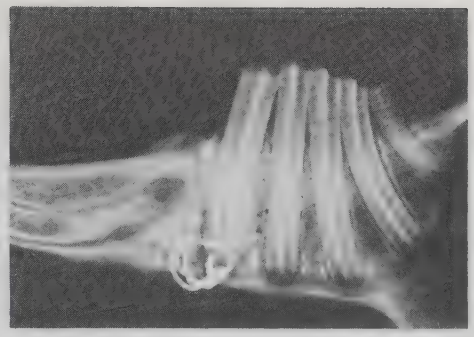


Abb. 58 Drahtnaht-Flavichromin, 4. Woche, Kontaktröntgenbild

b) Stabilisationsplatten

2. Woche:

Der Osteotomiespalt im Bereich der Margo superior des Kontrollkollektives, Abb. 59, ist deutlich breiter als bei dem Tier, das Flavichromin injiziert bekommen hat, Abb. 60. Dies entstand jedoch durch eine ungenaue Reposition. Der Kallus im Bereich der Margo superior scheint auf beiden Bildern gleich hoch zu sein.

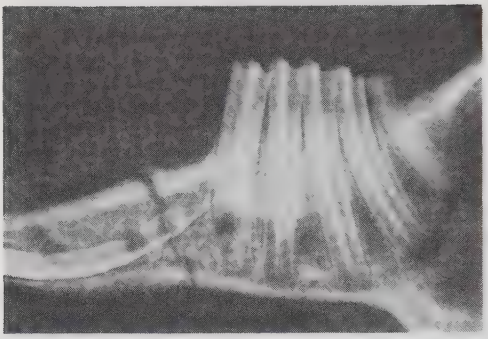


Abb. 59 Stabilisationsplatte-Kontrolle, 2. Woche, Kontaktröntgenbild

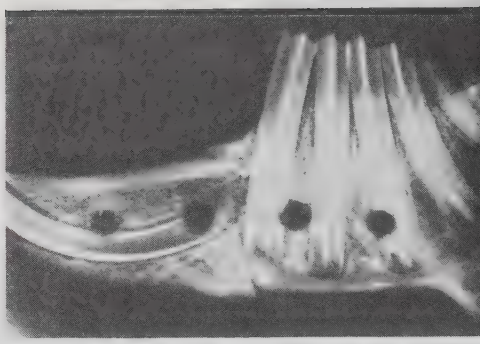


Abb. 60 Stabilisationsplatte-Flavichromin, 2. Woche, Kontaktröntgenbild

3. Woche:

Das Kontrollbild zeigt fast keinen Kallus, Abb. 61, während das Flavivichromintier, Abb. 62, eine deutlich opakere Kalluszone im Bereich der offenen Seite aufweist. Der Osteotomiespalt dieses Tieres ist nur noch andeutungsweise sichtbar.

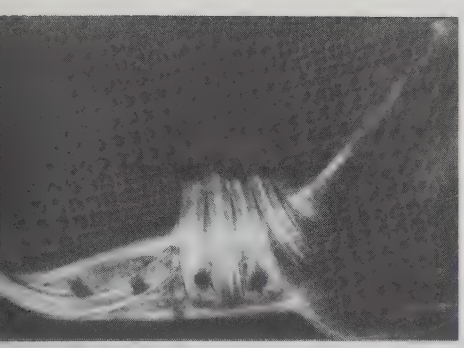


Abb. 61 Stabilisationsplatte-Kontrolle, 3. Woche, Kontaktröntgenbild

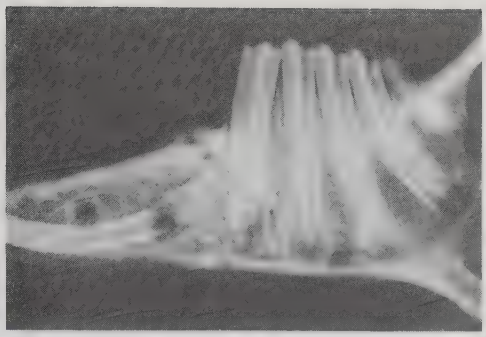


Abb. 62 Stabilisationsplatte-Flavichromin, 3. Woche, Kontaktröntgenbild

4. Woche:

Die Osteotomiespalten aller Tiere, Abb. 63 und 64, sind relativ gut knöchern durchbaut worden, wobei die flavichromierten Kaninchen stärker im Spaltbereich rekalzifiziert zu sein scheinen. Die flavichromierten Tiere zeigen an der Margo superior einen schmalen subperiostalen Kallus. An der Fixationsseite aller Tiere ist röntgenologisch keine Kallusansammlung zu bemerken.

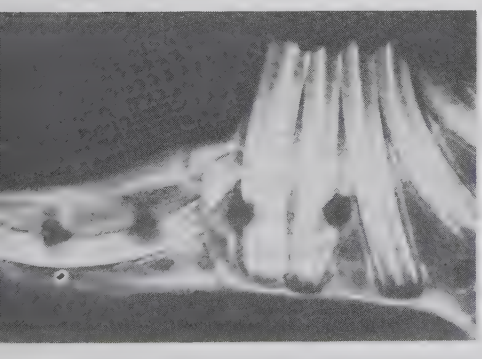


Abb. 63 Stabilisationsplatte-Kontrolle, 4. Woche, Kontaktröntgenbild

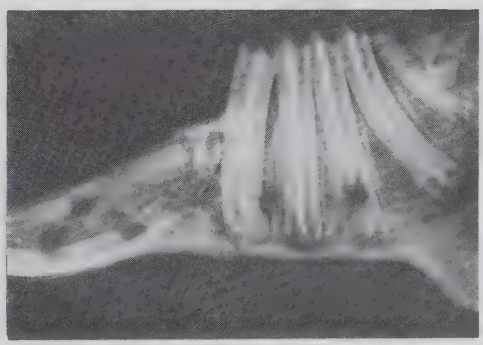


Abb. 64 Stabilisationsplatte-Flavichromin, 4. Woche, Kontaktröntgenbild

3.) DENSITOMETRIE

Von den vorher gezeigten Kontaktröntgenbildern wurden die Osteotomiespaltbereiche abgescannt und die erhaltenen densitometrischen Werte auf einer Magnetplatte gespeichert. Nach dem in der Methodik geschilderten Computerprogramm wurden die Grauwerte auf einem Fernsehbildschirm wiedergegeben. Da auch hier die Differenzierung der Grauwerte wie auf den Röntgenbildern nicht immer einfach ist, wurde das Bild auf einem Farbvideodisplay in 16 verschiedenen Grauwerten entsprechenden Farben wiedergegeben. Mit einem Cursor wurde der Bruchspalt eingezeichnet, eine signifikante Partie aus dem Spaltbereich umfahren und dieser Bezirk mit einem nicht frakturierten Kieferanteil ähnlicher Dichte verglichen. Zwischen der vollmineralisierten Vergleichszone und dem in Heilung begriffenen Osteotomiespalt errechneten wir den Remineralisierungsgehalt des Spaltes prozentual.

Da es möglich ist, nur einen Teilabschnitt der auf der Platte aufgenommenen Werte gespreizt auf dem Farbfernseher darzustellen, haben wir anhand der Scanningwerte des vierwöchigen Drahtnahtkontrolltieres den Spaltbereich auf 9 in der Höhe gespreizte Bilder ausgezogen, Abb. 65, und von den Kontaktabzügen eine Fotomontage hergestellt. Anhand der Farbskala kann hier verdeutlicht werden, daß der Osteotomiespalt, der Farben zwischen schwarz und hellblau zeigt, noch deutlich zu erkennen ist, obwohl er schon zu 77% remineralisiert wurde, während er auf den vorher gezeigten Kontaktröntgenaufnahmen kaum noch bemerkt werden konnte. Ein Vergleich mit den später gezeigten Bildern dieses Tieres, die einen größeren Knochenabschnitt vorweisen, zeigt deutlich, daß innerhalb der Spongiosa die hellen Farbwerte bis zum hellgrün nur in Regionen zu finden sind, die eine große Knochendichte aufweisen. Bei allen Tieren handelt es sich hier jeweils um die Begrenzung des Eckzahnes sowie um die dahinter liegenden, senkrecht stehenden Molaren. Die spongiöse Substanz aller Tiere besteht hauptsächlich aus hellblauen und dunkelgrünen Farbtönen. Bei der Auswertung

werden auch hier die Kontrollbilder den der mit Flavichromin behandelten Tiere gegenübergestellt.

a) Drahtnaht

2. Woche:
Sowohl auf dem Kontrollbild, Abb. 66, wie auf dem Foto des flavichromierten Tieres, Abb. 67, läßt sich deutlich erkennen, daß der größte Teil des Knochens mit einer Säge osteotomiert, die Margo superior dagegen mit einem Spatel gebrochen wurde. So nimmt der Spalt hier einen anderen unregelmäßigeren Verlauf als im übrigen Bereich. Wenn der Osteotomiespalt wie bei der 2-wöchigen Kontrolle auf dem Foto offensichtlich schräg verläuft, kommt dies dadurch zustande, daß das Bild wegen eines sehr langen Spaltes diagonal abgescannt wurde, da er nur so komplett erfaßt werden konnte.

Die Auswertung ergab bei dem Kontrolltier eine 15%ige Rekalzifizierung im Spaltbereich, während bei dem mit Flavichromin behandelten Tier bereits 48 % remineralisiert waren.

3. Woche:
Bei den Kontrolltieren, Abb. 68, waren 35% und bei den flavichromierten Kaninchen, Abb. 69, 51% im Spaltbereich wieder verkalkt.

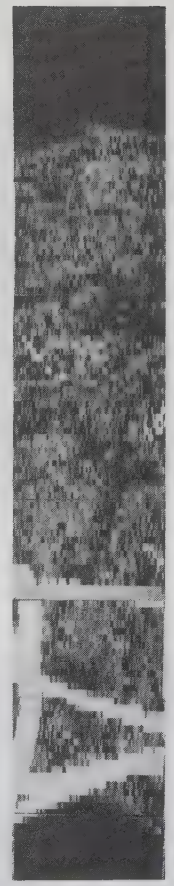


Abb. 65 Drahtnaht-Kontrolle, 4. Woche

4. Woche:

Die Kontrolltiere, Abb. 70, waren im Spaltbereich zu 77 % und die mit Flavichromin therapierten Tiere, Abb. 71, zu 82 % rekalzifiziert.

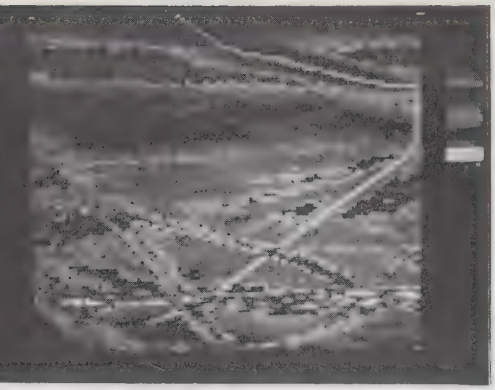


Abb. 66 Drahtnaht-Kontrolle, 2. Woche

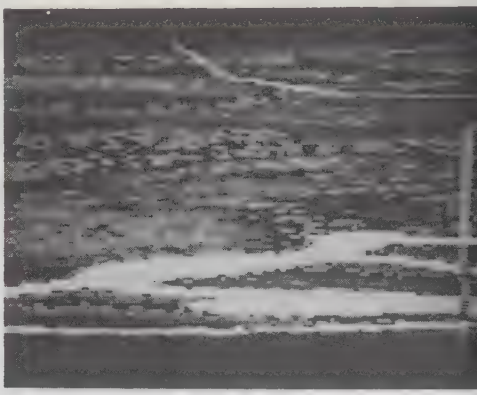


Abb. 67 Drahtnaht-Flavichromin, 2. Woche

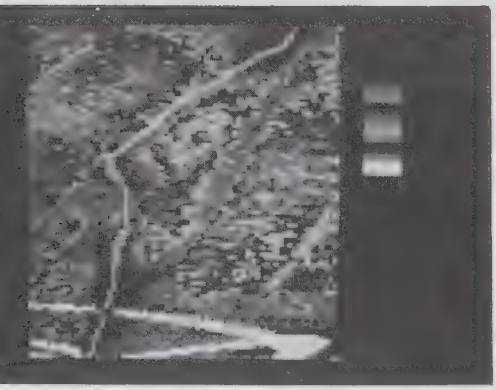


Abb. 68 Drahtnaht-Kontrolle, 3. Woche

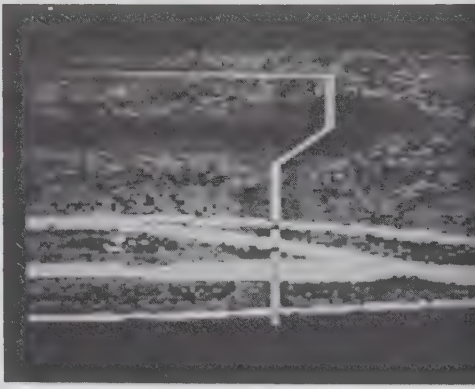


Abb. 69 Drahtnaht-Flavichromin 3. Woche

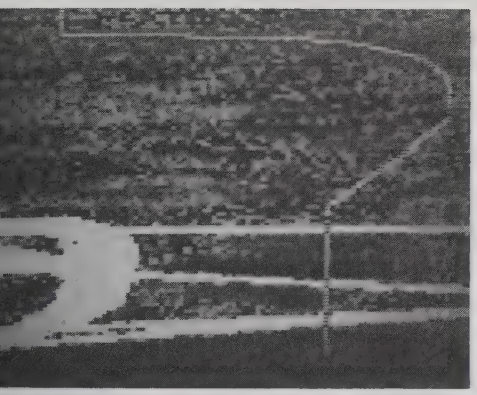


Abb. 70 Drahtnaht-Kontrolle, 4. Woche

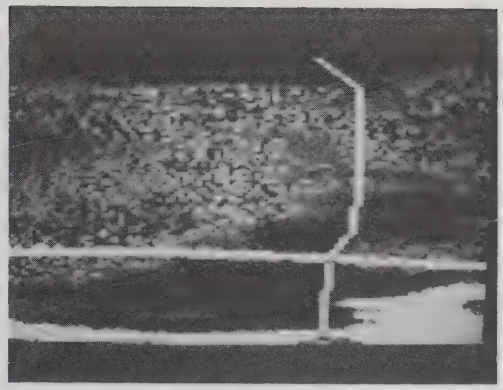


Abb. 71 Drahtnaht-Flavichromin, 4. Woche

b) Stabilisationsplatten

Hier war natürlich wegen der besseren Adaptation der Fragmente und der günstigeren Stabilisation eine größere Rekalzifizierungsrate zu erwarten, die sich auch deutlich in den ersten Wochen niederschlug.

2. Woche:
Bei den Kontrolltieren, Abb. 72 betrug die Remineralisationsrate 50 % und bei den behandelten Kaninchen, Abb. 73, sogar 65 %.

3. Woche:

Nach diesem Zeitraum sahen wir bei den Kontrollen, Abb. 74, eine 70% Rekalzifizierung und bei den Flavichromintieren, Abb. 75, eine 85 % relative Knochendichte im Spaltbereich.

4. Woche:

Die Kontrollen, Abb. 76 erreichten jetzt keinen höheren Dichtegrad mehr als nach 3 Wochen und zeigten 75 % an. Die mit Flavichromin behandelten Tiere, Abb. 77, hingegen erhöhten die Knochendichte im Spaltbereich auf 95 %.

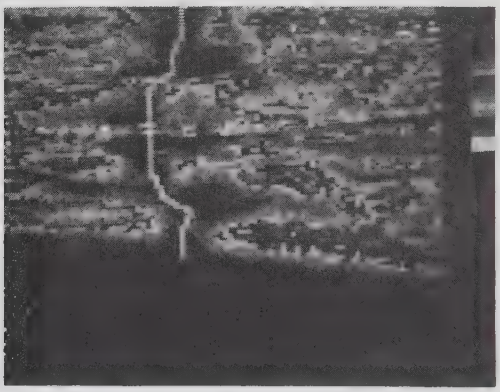


Abb. 72 Stabilisationsplatte-Kontrolle, 2. Woche

Abb. 73 Stabilisationsplatte-Flavichromin, 2. Woch

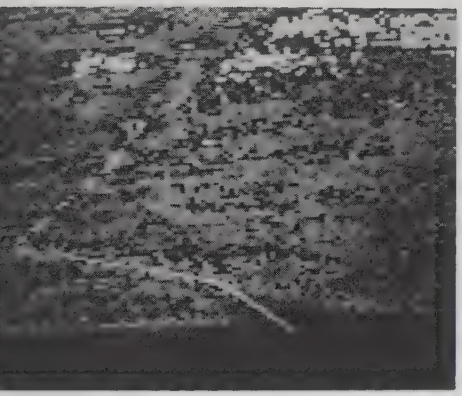


Abb. 74 Stabilisationsplatte-Kontrolle, 3. Woche

Abb. 75 Stabilisationsplatte-Flavichromin, 3. Woche

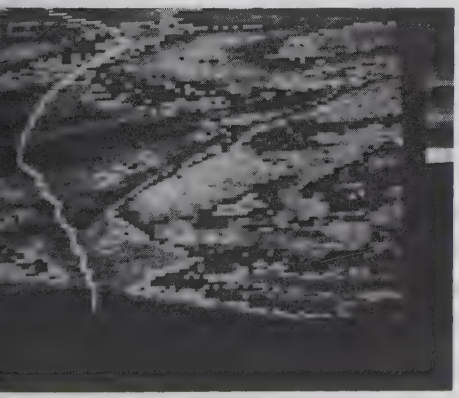


Abb. 76 Stabilisationsplatte-Kontrolle, 4. Woche

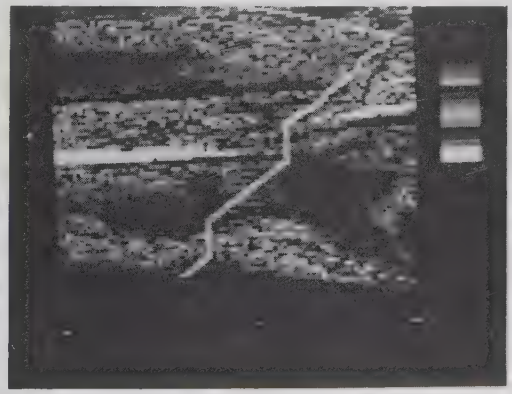


Abb. 77 Stabilisationsplatte - Flavichromin, 4. Woche

VI DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde erstmals die Knochenheilung nach experimentellen Unterkieferosteotomien in den ersten 4 postoperativen Wochen nicht nur anhand histologischer Schnitte und röntgenologischer Kontaktaufnahmen untersucht, sondern auch nach Röntgenbilddensitometrie mit der von KLINGER erarbeiteten Methode eine quantitative Analyse der Remineralisation der Osteotomiespalten vorgenommen. Hierdurch sollte die Wertigkeit der Röntgenbilddensitometrie abgeklärt und die Möglichkeiten des klinischen Einsatzes abgeklärt werden.

Es muß hier nochmals betont werden, daß histologisch nur Mittelwerte aus unseren Schnittserien herangezogen werden, da wir durchschnittlich 10 Schnitte pro Kiefer angefertigt haben. Damit sollten erhebliche Differenzen, wie wir sie am gleichen Kiefer gesehen haben, eliminiert werden.

Wir sahen bei einem mit Stabilisationsplatten versorgten Tier nach 1 Woche vestibulärwärts einen ideal adaptierten Osteotomiespalt, der sicher eine primäre Bruchheilung erlaubt, während lingual der Spalt erheblich klaffte. Dieses Ergebnis mußte uns an unsere eigene Forderung, die wir mit SPIESSL und SCHROLL schon 1971 erhoben, erinnern, den Bruchspalt auch lingual durch Überbiegen der Platte und konvergierend eingebrachte Schrauben besser zu adaptieren. Zuerst wollten wir die Heilung des mit dem durch Anabolika stimulierten Kollektives mit den Kontrolltieren nach Drahtnahtapplikationen vergleichen. Außer einer erheblichen Gewichtzunahme nach Injektion des Anabolikums kam es röntgenologisch zu einem wesentlich größeren und opakeren Kallus, speziell im Bereich der Margo superior, die sich wegen der Drahtnahtüberlagerung an der Margo inferior besser untersuchen ließ. Da in diesem Bereich, nachdem der Unterkiefer größtenteils mit dem Kreissägeblatt osteotomiert war, durch Drehung des in den Osteotomiespalt eingebrachten Spatels eine echte Fraktur entstand, sind hier eher Rück-

schlüsse auf die echte Frakturheilung erlaubt. Nach einer Woche konnte histologisch eine Differenz zwischen Kollektiven festgestellt werden, die sich darin äußerte, daß die stimulierten Tiere bereits erste Mineraleinlagerungen zeigten, die direkt auf der Kortikalis, also der ruhigsten Stelle im Bereich des Pfeilerkallus erfolgten. Nach zwei Wochen sahen wir, daß es doch nach Applikation des Tetracyclins am Ende der ersten postoperativen Wochen zu einer erheblich stärkeren Remineralisation zu diesem Zeitpunkt gekommen sein mußte, sich aber im Laufe der zweiten Woche die Heilungsvorgänge bei den stimulierten Tieren qualitativ und quantitativ von den Kontrollen deutlich absetzten. Densitometrisch wurde eine relative Rekalzifizierung von 15 % bei den Kontrollen und von 48 % bei den Flavichromintieren errechnet. Histologisch ist die Remineralisierung beim Kontrollkollektiv ebenfalls deutlich zurückgeblieben, was sich einerseits durch die Höhe des Kallus und andererseits die fast umgekehrt proportionale Einlagerung von Tetracyclin zum Alizarin belegen läßt. Durch den größeren Kallus, der nach Anabolikagaben auftritt, kam es zu einer stärkeren Ausbildung von Kapillaren, die voluminöser waren als bei den Kontrolltieren. Die im Brückenbereich entstandenen Knorpellinsen werden bei den Flavichromintieren schon durch Gefäße aufgebrochen und durch Knochen ersetzt. Im Bereich der Zugseite ist also wie ROUX es beschrieben hat, dystrophisches Knorpelgewebe entstanden, wie es PAUWELS 1973 in seinem Evolutionsschema angab. In der unruhigen, noch beweglichen Kallusregion sind keine Gefäße eingewachsen und können folglich, wie BASSETT und HERMANN angaben, keine genügende Sauerstoffkonzentration, die zur Osteogenese benötigt wird, in diesem Kallusbereich erzeugen. Im ruhigeren Pfeilerbereich sind genügend Gefäße eingewachsen und haben damit die notwendige Sauerstoffkonzentration zur Knochenbildung bereitgestellt, wodurch es zu einer mächtigen Osteogenese gekommen ist. In der dritten Woche zeigt sich densitometrisch ein deutlicher Heilungsvorsprung bei den stimulierten Tieren von 51 % gegenüber 35 % bei den Kontrollen. Im Fixationsbereich wurde bei den behandelten Tieren die

Knorpellinse bereits durch Knochen ersetzt, an der Margo superior hingegen findet sich noch ein kleiner Knorpelrest, der durch einen breiten Faserknochenriegel Ende der zweiten Woche überbrückt wurde. Hier sieht man bereits erste Anzeichen der Lamellenknochenbildung durch einzelne rote und mehrere orangene Ringe, die sich um Gefäßlumina gebildet haben. Bei den Kontrolltieren dagegen ist die Knorpellinse noch wesentlich größer und wird nur von einer schmalen Zone diffus orange gefärbten Faserknochens zum Periost hin überzogen. Im Fixationsbereich sieht man erste zarte orangene Ringe, die um eine Woche verzögerte Lamellenknochenbildung am Ende der dritten Woche anzeigen. Die Polarisationsbilder lassen eine Verstärkung des Periostes bei den stimulierten Tieren erkennen, das sich bereits nach 3 Wochen wieder vollständig verschlossen hat. Diese typische, sicher von dem Anabolikum beeinflußte Faserneubildung hat sicherlich mit zu einer verstärkten periostalen Knochenbildung geführt. Es werden hier auch vermehrt Gefäße gefunden, die direkt aus der Kortikalis in den Kallus hineinziehen und diesen vaskulär versorgen. Erst in der vierten Woche holen die Kontrolltiere ihr Heilungsdefizit auf. Die densitometrische Remineralisationsrate beträgt bei ihnen 77 % und bei den therapierten Tieren 82 %, womit quasi eine Egalisierung angezeigt wird. Die letzten Knorpelreste sind aus dem Kallus verschwunden und durch Knochen ersetzt worden. Hier zeigt die Farbzusammensetzung immer noch den deutlichen Heilungsvorsprung der Flavichromintiere in den ersten beiden Wochen. Neben mehreren grünen perivaskulären Lamellen sieht man im Pfeilerbereich bereits Resorptionszeichen. Auch bei den Kontrollen hat sich die Lamellenknochenbildung verstärkt, wobei hier die grünen Ringe die orangenen an Menge übertreffen. Im Pfeilerbereich bestehen ebenfalls, nur wesentlich geringer, erste Resorptionszeichen Das Periost ist bei allen Tieren wieder komplett vorhanden, nur hat es bei den Flavichromintieren an Fasermenge abgenommen. Nach der Stabilisationsplattenfixation ohne Druck, die prinzipiell den gleichen Heilungsfortschritt durch die Flavichromingaben wie bei den mit Draht-

nähten versorgten Tieren zeigte, sahen wir Schnitte, auf denen es auch ohne Druckanwendung zu einer primären Knochenheilung kam. Es scheint durch unsere Versuche erwiesen, daß nicht nur der Druck schlechthin, sondern die bestmögliche Adaptation der Fragmente und ihre feste Fixation ausschlaggebend für die günstigste Bruchheilungsform sind. Durch die Kompression selbst vermag man nur, nicht optimal reponierte Fragmente in eine vielleicht ideale Adaptationslage zu bringen, jedoch wie durch Versuche von MÜHLING und SCHARGUS gezeigt wurde, auf Kosten einer stärkeren Distraktion im Bereich der offenen Seite und im lingualen Kortikalisbereich. Es ist aber hervorzuheben, daß es bei allen Tieren nicht nur zu einer subperiostalen Kalluszone kam, sondern in entsprechend guten Schnitten auch eine deutliche endostale Reaktion des Knochens zu bemerken war, die sich besonders gut bei den mit Stabilisationsplatten fixierten Fragmenten zeigte. In einem Falle konnten wir mit einer Polfilteraufnahme sogar eine Faserabgrenzung gegen die Spongiosa erkennen, die dem Endost entsprechen muß, das sonst als nicht darstellbare imaginäre Struktur gilt.

Durch die Zufuhr von eiweißangereicherter Kost kam es nach den Untersuchungen von SCHOTT und SCHRÖDER zu einer beschleunigten Bruchheilung nach Unterkieferfrakturen am Menschen. BILLOW untersuchte mit dem Profilscanner, SCHARGUS, HERREINER und SCHRÖDER histologisch die Heilung von Knochendefekten am Meerschweinchenfemur nach Applikation eiweißverminderter und eiweißvermehrter Kost. Hierbei kam es deutlich zu einer Reduktion der Osteogenese nach verminderter Eiweißgabe und zu einer vermehrten Remineralisation um ca. 1 bis 2 Wochen nach vermehrter Eiweißgabe. LEISTNER konnte denselben Heilungsvorsprung nach Osteotomien und Plattenosteosynthese am Meerschweinchenfemur erkennen. Dieselben Ergebnisse konnten wir in unseren Vorversuchen (SCHARGUS, NECKEL und MACH) nach der einfacheren Applikation des Anabolikums Flavichromin bei Defekten am Meerschweinchenfemur beobachten. Auch Osteotomien am Femur des gleichen Tieres sowie Plattenosteosynthese der Fragmente durch CHMELITSCHEK wiesen

eine Heilungsbeschleunigung nach Flavichromingaben auf, die sich mit unseren am Kaninchen decken. Selbstverständlich kann man diese tierspezifischen Untersuchungen nicht auf den Menschen übertragen, da die Osteogeneseraten zu stark von den menschlichen differieren. Hierzu ist noch eine Vergleichsuntersuchung am Hund notwendig, um eine abschließende Aussage machen zu können. Durch die einfache Applizierbarkeit des Flavichromins läßt sich jedoch auch an einem späteren Einsatz am Patienten besonders bei Heilungskomplikationen denken. Bei der Ausheilung von Knochendefekten sollte das Flavichromin in Erwägung gezogen werden.

Bei Herrn Privatdozent Dr. W. Wiedemann möchte ich mich für die Überlassung des Themas und sein Referat bedanken.

Herrn Professor Dr. R. Naujoks danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

LITERATURVERZEICHNIS

Amprino, R. Engström, A.	Studies on X-Ray Absorption and Diffraction of Bone Tissue Acta anat. 15 (1952), 1
Ascensi, A. Benedetti, E.L.	An Electron Microscopie Study of the Foetal Membranous Ossification Acta anat. 37 (1959), 370
Bancroft, R.	Bone repair Arch. of surg. 5 (1922), 646
Baschkirzew, N.J. Petrov, N.V.	Beiträge zur freien Knochenüberpflanzung Dtsch. Zeitschrift f. Chirurg. 113, 490 (1912)
Bassett, C.A.	Current Concepts of bone formation J. Bone and Joint Surg. 44A (1962), 1217
Bassett, C.A. Hermann, J.	Influence of Oxygen Concentration and Mechanical Factors on Differentiation of Connective Tissues in Vitro Nature, 190 (1961), 460
Belchier, zitiert nach Keith, A.K., Billo, H.	Menders of the Mained Oxford Univ. Press, London and New York 1919
Billo, H.	Untersuchungen über die Regeneration von Knochendefekten am Femur des Meerschweinchens nach vermehrter Eiweißgabe Inaug. Diss. Würzburg, 1976

Bonucci, E.	Lipid Globules in Osteogenic Cells A Histochemical and Electron-Microscopic Investigation J. Microscopie 4 (1965), 57
Bruns, P. von	Die Lehre von den Knochenbrüchen in der deutschen Chirurgie 1886 zit. aus Handbuch der praktischen Chirurgie BERGMANN, E. von, BRUNS, P. von MIKOLICZ, J. von
Bullough, W.S. und E.B. Lawrence	zit. nach Weigert Exp. Cell. Res. 21 (1960), 394
Burri, C.	Unfallchirurgie Heidelberger Taschenbücher Bd. 145, 1974
Burwell, R.G.	Studies in the transplantation of bone J. Bone and Joint Surg. Brit. Vol. 46 B, 110 (1964)
Cannon, P.R.	Amino acid utilisation in the surgical patient J.A.M.A. 135 (1947), 1043
Carneiro, J. Leblond, C.P.	Role of Osteoblasts and Odontoblasts in Secreting the Collagen of Bone and Dentin, as Shown by Radioautography in Mice given Tritium-Labelled Glycine Exper. Cell Res. 18 (1959), 291
Clark, A.H.	The effect of diet on the healing wounds Bull. J. Hopkins Hosp. 30 (1919), 117

Chmelitschek, G.
Beeinflussung der Osteotomieheilung am Meerschweinchenfemur durch Flavichronin
Inaug.-Diss. in Vorbereitung

Cuthbertson, D.F.
Further observations on the disturbance of metabolism caused by injury, with particular reference to the dietary requirements of fracture cases
Brit. J. Surg. 23 (1936), 505

Danis, R.
Théorie et pratique de l'ostéosynthèse
Masson & Cie, Paris 1949

Duhamel De Monceau, H.L.
Sur le développement et la crue des os des animaux
Histoire et Mémoires de l'Academie des Inscriptions et Belles Lettres, 2 (1742), 481

Sur une racine qui a la faculté de tiendre en rouge les os des animaux vivants
Mém. Acad. Roy. des Sciences Paris, 52 (1739), 1

Eger, W.
H. Kämmerer
G. Fuchs
Beiträge zum Verhalten von Knochentransplantaten, untersucht am Dünnschliff nach Tetracyclin-Markierung
Langenbecks Arch. klin. Chir. 307 (1964), 388

Elman, R.
Time factor in retention of nitrogen after intravenous injection of amino acids
Proc. Soc. Exper. Biol. 40 (1939), 484

Ferrarini, A.
Contributo allo studio delle ossificazioni
Chirurg. d. org. di moirin. 6, 281 (1920)

Flourens, J.P.M.
Recherches sur le développément des os et des dents
Paris, Gide 1842

Frank, R.M.
Etude au microscope électronique de l'ossification en milieu conjonctif
Am. Histochim 8 (1963), 25

Friedenberg, B.
French, G.
The effect known compression forces on fracture healing
Surg. Gynec. Obstet 94 (1957), 743

Galli, W.E.
Robertson, D.E.
The repair of bone
Brit. J. Surg 7 (1920), 211

Gegenbaur, C.
Über die Bildung des Knochengewebes
Jenaische Zeitschr. für Natur und Wissenschaft, 1 (1864), 343

Gögeler, E.
Unfallopfer im Straßenverkehr
Documenta Geigy Series chirurgica Nr. 5

Gruber, V.
Zur Kritik der Callusbildung
Virchows. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 233 (1921), 401

Haggqvist, G.
Über Entwicklungs- und Auflösungsprozesse in Bindegewebe, Knorpel- und Knochengewebe
Acta Chir. Scandinavica 65 (1929), 180

von Haller, A.	Experimentorum de ossium fomatione 1763 in Opera minora Vol 2 paginia 400, Lausanno Fraricisci Grasset 1763
Ham, A.W.	A histological study of the early phases of bone repair J. Bone and Joint. Surg 12 (1930), 827
Ham, A.W.	in The Biochemistry and Physiology of Bone by Bourne, 61 Academic Press, New York and London 1971
Hernandez-Richter, H.J. H.Struck	Das Kallusproblem in Pathophysiologische Grundlagen der Chemie von Lindenschmidt, T.-O. Georg Thieme Stuttgart 1975, Seite 784
Howes, E.L. und R.M. Mc Keown	Influence of a diet rich in Casein on the strength of bone and the healing of fractures Arch. Surg. 29 (1934) 786
Huggins, C.B.	The Formation of bone under the Influence of Epithelium of the Urinary Tract Arch. Surg. 22 (1931), 377
Hunt, A.M. Painter, K.J.	Formation of Osteoblasts, Odontoblasts and Osteoclasts J. Dent.Res. 40 (1961), 652

Jackson, S.F. — Fibrogenesis and the formation of matrix in Bone as a tissue by Rodahl Kaare, Nicholson J.T. und Brown, EM, Jr Mc Graw-Hill Book Co, Inc 1960

Jackson, S.F. Smith, P.H. — Studies on the biosynthesis of collagen. I. The growth of fowl osteoblasts and the formation of collagen in tissue culture J. Biophys. Biochem., Cytol 3 (1957), 897

Jackson, S.F. Randell, J.T. — Fibrogenesis and the Formation of matrix in developing bone in CIBA Foundation Symposium on Bone Structure and Metabolism by WOLSTENHOLME, G.E.W. and O'CONNOR, C.M. LITTLE, BROWN and Co, BOSTON 1956

Jahn, T.A. — A possible mechanism for the effect of electrical potentials on apatit formation in bone Clin. Orthop. 56 (1968) 261

Jonas, I. und U.N. Riede — Der Einfluß von Flavichromin auf das orthodontisch stimulierte Paradontium Fortschr. Kieferorthop. 40 (1979), 275

Keith, A. — Concorning the Origin and Nature of Osteoblasts Proceedings of the Royal Society of Medecine (Section of Surgery) 21 (1927), 301

Kastenbauer, E.R. und Reichert, R.
Zur Narkosetechnik von Laboratoriumstieren.
2. Laryng. Rhinol. 52 (1973), 170

Kember, N.F.
Cell division in endochondral ossification. A study of cell proliferation in rat bones by the method of tritiated thymidine autoradiography
J. Bone and Joint Surg 42B (1960), 824

Klinger, H.K.
Untersuchungen zur De- und Remineralisation von Zahnschmelz
Med. Habil. Schr. Würzburg, 1982

Knese, K.H.
Harnack, R.
Über die Faserstruktur des Knochengewebes
Zellforsch. 57 (1962), 520

Knese, K.H.
Knoop, A.M.
Elektronenoptische Untersuchungen über die periostale Osteogenese
Z. Zellforsch. 48 (1958), 455

Knese, K.H.
Zytogenese und Topochemische Reaktion der frühen und späten epitheloiden Osteoblasten
Z. Zellforsch. 69 (1966), 93

Krompecher, ST.
Local tissue metabolism and the quality of the callus
Symp. Biol. Hung. 7 (1967), 275

Die Knochenbildung
Fischer, Jena 1937

Küntscher, G.
Die Marknagelung
Berlin 1950

Küntscher, G.
Maatz, R.
Technik der Marknagelung
Thieme, Leipzig, 1945

Lane, W.A.
The operative Treatment of fractures
2nd ed. The Medical Publishing Co,
London 1914

Leistner, R.
Die Knochenheilung osteomierter und mit Platten wieder osteosynthetisierter Meerschweinchenfemura nach vermehrter Eiweißgabe
Med. Diss. Würzburg 1981 Inaug.

Leriche, R.
Philosophie der Chirurgie
Rascher Verlag, Zürich 1954

Leriche, R.
Policard, A.
Les problèmes de la physiologie normale et pathologique de l'os
Paris, Masson & Cie, 1926

Lipp, W.
Neuuntersuchungen des Knochengewebes
II Histologisch erfaßbare Lebensäußerungen der Knochenzelle
Acta. anat. 22 (1954), 151

Macewen, W.
The Growth of Bone
Observations on Osteogenesis
Maclehosa & Sons, Glasgow 1912

Maino, G.
Rouiller, O.H.
Die alkalische Phosphatase in der Biologie des Knochengewebes
Virchows Arch. 321 (1951), 1

Marchand — Der Prozeß der Wundheilung
Dtsch. Chirurg
Enke Verlag Stuttgart 1901

Mayer, W.
Wehner, C. — Neue Versuche zur Frage der Bedeutung der einzelnen Knochenkomponenten
Arch. f. klin. Chirurg. 103 (1914), 7, 32

Maximow, A. — Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe
Jena, G. Fischer, 1902

Milch, R.A.
Rall, O.P.
Todie, J.E. — Bone localisation of the tetracyclines
J. Nath. Cancer. Inst.
19 (1959), 87

Mizaldas, A. — in Benno Romeis "Mikroskopische Technik", § 789
R. Oldenbourg Verlag, München-Wien

Münchmeyer, E. — Myositis ossificans
in "Handlexikon der Medizin" von Thiele
Urban und Schwarzenberg
München - Wien - Baltimore 1980

Murakami, H.
Emory, M.A. — The role of elastic fibres in the periosteum in fracture healing in guinea pigs
J. Surg. 10, 359 (1967)

Nemilow, M. — Zur Frage der Knochentransplantation
WELJAMINOWS chirurg. Arch. 1. (1914)

Ollier, M. — Traité exp. et clin. de la régén. de os
Paris 1867

Orth, H.	Über Metaplasie XVI Internat. Kongress für innere Medizin 41.Sekt, Pest, 1910
Pauwels, F.	Gesammelte Abhandlungen zur funktionellen Anatomie des Bewegungsapparates Springer, Berlin, 1965
Pauwels, F.	Atlas zur Biomechanik der gesunden und kranken Hüfte Springer, Berlin 1973
Perren, S.M. Huggler, A. Russenberger, M. Straumann, F. Müller, M.E. Allgöwer, M.	A method of measuring the change in compression applied to living cortical bone Acta Orthop. Scand. Suppl. 125 (1969), 5
Pfeifer, G. Busch, W. Rottke, B.	Verlauf und Auswirkungen des Therapiewandels bei Frakturen des Gesichtsschädels Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie , Band XIX, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1975
Pfeiffer, C.A.	Development of bone from transplanted marrow in mice Anat. Rec 102 (1948), 225
Poljakow, W.A., G.A. Nikolajew, M.W. Wolkow, W.I. Loschtschilow W.I. Petrow	Das Ultraschallschweißen von Knochen und das Trennen biologisch intakter Gewebe (russ.) Verlag Medizin, Moskau, 1973

Pritchard, J.J. — The Osteoblast
in
The Biochemistry and Physiology of bone
by
Bourne, G.H.
Academic Press, New York and London 1971

Puddu, G., Ganz, R.
Perren, S.M. — Fracture healing in the rabbit
unveröffentlichte Arbeit an dem Laboratorium
für experimentelle Chirurgie
Davos 1970

Rahn, B.A.
Perren, S.M. — Die mehrfarbige Fluoreszenzmarkierung
des Knochenbaus
Chem. Rundschau 28 (1975), 12

Rahn, B.A. — Die polychrome Sequenzmarkierung
des Knochens
Acta Nova Leapoldina 44 (1976), 249

Rahn, B.A.
Peeren, S.M. — Calceinblue as a fluorescent label in bone
Experientia 26 (1970), 519

Xylenol orange, a fluorochrome useful in
polychrome sequential labeling of
calcifying Tissues
Stain. Technology 46 (1971), 125

Alizarinkomplexon-Fluorochrom zur
Markierung von Knochen und Dentinanbau
Experientia 28 (1972), 180

Rahn, B.A.
Gallinaro, P.
Hunter, W.
Schenk, R.
Perren, S.M. — Primary healing of osteotomies in
rabbits using new compression plates
Energ. Surg. Res. 1 (1969), 170

Rhinelander, F.W. — Some aspects of the microcuiculation of healing bone
Clin. Orthop. 40 (1965), 12

Richter, J.
Neumann, A. — Technische und medizinische Probleme der Ultraschallosteosynthese
Zbl. Chirurgie 104 (1979), 1170

Robinson, R.A.
Cameron, D.A. — Electron microscopy of the primary spongiosa of the metaphysis at the distal end of the femur in the newborn infant
J. Bone and Joint Surg.
4 v A, 687 (1958)

Rohde, C. — Beiträge zur Frage der Metaplasie des Bindegewebes im Knochen
Arch. klin. Chir. 128 (1924), 302

Roux, W. — Beiträge zur Entwicklungsmechanik der Embryo 2. Biol 1889 zitiert in Wolf: Das Gesetz der Transformation der Knochen
Berlin, Hirschwald, 1892

Schargus, G.
Neckel, C.
Mach, W.J. — Defektheilung am Meerschweinchenfemur unter Flavichromingaben
Dtsch. zahnärztl. Zeitung 35, 121 (1980)

Schargus, G.
Schröder, F.
Herreiner, E. — Histologische Untersuchungen der Knochendefektheilung unter dem Einfluß verschieden eiweißhaltiger Kost
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie XXI, 312 (1976)

Schenk, R.
Willenegger, H.
Zum histologischen Bild der sogenannten Primärheilung der Knochenkompakta nach experimentellen Osteotomien am Hund
Experientia 19 (1963), 593

Schenk, R.
Willenegger, H.
Zur Histologie der primären Knochenheilung
Arch. klin. Chir. 308 (1964), 440

Schole, J.
Wachstumsregulation und Wirkungsweise der Anabolika
Vortrag am 25.2.1977 auf dem Olaquindox-Symposion in Düsseldorf

Schott, G.-M.
Schröder, F.
Maiwald, L.
Einfluß der Nahrung auf die Frakturheilung
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie XIX, 1975

Scott, B.W.,
Pease, D.C.
Electron microscopie of the epiphyseal apparatus
Anat. Rec. 126 (1956), 465

Spiessl, B.
Schargus, G.
Schroll, K.
Die stabile Osteosynthese bei Frakturen des unbezahnten Unterkiefers
Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 81 (1971), 35

Syme, J.
On the power on the periosteum to form new bone
Transactions of the Royal Society of Edinburgh 14 (1840), 158

Tonna, E.A.
Ronkite, E.P.
Use of tritiated thymidine for the study of the origin of the osteoclast
Nature 190 (1961), 459

Torsten, A. — zit. nach Moynahan, E.J. Tetracycline in teeth and bone Lancet 1 (1962), 969

Trias, A. — Effect of persistant pressure on the articular cartilage J. Bone and J. Surg 43B (1961), 376

Trueta, J. — The role of the vessels in osteogenesis J. Bone and J. Surg. 45 (1963), 402

Urist, M.R. McLean, R.C. — Osteogenetic Potency and New-bone Formation by Induction in Transplants to the anterior Chamber of the eye J. of bone and J. Surg. 34A (1952), 443

Weidenreich, F. — "Das Knochengewebe" in Möllendorffs Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen II/2, Berlin 1930

Über Knochenaufbau und Bindegewebsverknöcherung Klin. 663 (1923)

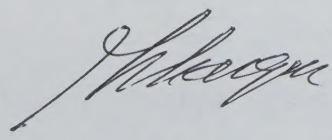
Weigert, M. — Anregung der Knochenbildung durch elektrischen Strom Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1973

Wilton, A. — The tissue reactions in bone and dentine London, Henry Kimpton 1937

Young, R.W. — Anteradiographie Studies on Nucleic Acid Metabolism on Protein Synthesis in the cells of Bones The Orthopaedic Research Society, Eight Annual Meeting, Chicago 1962

LEBENSLAUF

geboren	15.12.1930
Eltern	Willi Schargus und Ehefrau Martha, geb. Gössing
Abitur an der Oberrealschule für Jungen im Alstertal, Hamburg-Fu.	22.2.1961
Staatsexamen Medizin Univ. Hamburg	8.5.1958
Staatsexamen Zahnmedizin U. Hamburg	5.5.1962
Approbation Zahnmedizin	19.6.1962
Approbation Medizin	30.6.1964
Promotion zum Dr. med. in Hamburg	17.5.1966
Arzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	4.1.1968
Habilitation	24.7.1978
Privatdozent	25.1.1979
Professor und Beamter auf Lebenszeit	1.9.1980
Zusatzbezeichnung: Plastische Operationen	28.8.1981
Ausbildungsstätten:	
Nordwestdeutsche Kieferklinik Hamburg: Prof.Dr.Dr.Dr. K.Schuchardt	1.7.1964 - 30.4.1966
Abteilg. für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Bürgerspitals in Basel: Prof. Dr.Dr B. Spiessl	1.5.1966 - 30.4.1971
Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universitäts-Zahn-, Mund und Kieferklinik in Würzburg: Prof. Dr. Dr. F. Schröder	15.4.1971 - 30.4.1981
: Prof. Dr.Dr. J. Reuther	1.5.1981 bis heute
Heirat	1.9.1967
Ehefrau	Dr. Renate Schargus, geb. Degenhardt
Kind	Marc Schargus
geboren	5.8.1975
Kind	Dirk René Schargus
geboren	25.1.1981



Druck: Böhler-Verlag 87 Würzburg, Seilerstr. 10-10a